

Année 1899

THÈSE

N°

467

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 29 Juin 1899, à 1 heure.

Par EDMOND LESNÉ

Né à Bordeaux, le 11 février 1871.

Ancien interne, lauréat des hôpitaux de Paris

Médaille d'or (médecine, 1898)

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ

DE QUELQUES

HUMEURS DE L'ORGANISME

AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE

Président : M. HUTINEL, professeur.

Juges : MM. RAYMOND, professeur.

MÉNÉTRIER et WIDAL, agrégés.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1899

Année 1899

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 29 Juin 1899, à 1 heure.

Par EDMOND LESNÉ

Né à Bordeaux, le 11 février 1871.

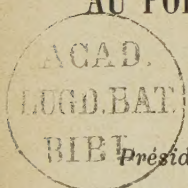
Ancien interne, lauréat des hôpitaux de Paris
Médaille d'or (médecine, 1898)

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ

DE QUELQUES

HUMEURS DE L'ORGANISME

AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE



Président : M. HUTINEL, professeur.

Juges { MM. RAYMOND, professeur.
MÉNÉTRIER et WIDAL, agrégés.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. BROUARDEL.
Professeurs..... MM.

Anatomie	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DEBOVE.
	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS-DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N.
Pathologie comparée et expérimentale.....	CHANTEMESSE
	{ POTAIN.
Clinique médicale.....	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX
	{ BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	{ BUDIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DESGREZ.	LEJARS.	THIÉRY.
ALBARRAN.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ANDRÉ.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (AUG.).	GILLES de la TOURETTE.	MENÉTRIER.	VARNIER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
CHARRIN.	LANGLOIS.	ROGER.	WALTHER.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
Pierre DELBET.	LEGUEU.	TEISSIER.	WURTZ.

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je tiens à remercier ici ceux qui furent mes maîtres dans les hôpitaux.

J'ai eu l'honneur d'être l'externe de MM. GILBERT, LE GENDRE, MARIE et MATHIEU, et je leur exprime toute ma reconnaissance pour l'enseignement que j'ai reçu d'eux.

Je salue la mémoire de mon maître M. LEGROUX.

J'ai été l'interne de M. FÉLIZET et de M. HIRTZ ; j'ai beaucoup appris dans leur service et depuis ils n'ont cessé de me prodiguer les conseils les meilleurs et les plus affectueux ; qu'ils croient à toute ma gratitude.

M. le professeur FOURNIER et M. le D^r GAUCHER m'ont enseigné la dermatologie et la syphiligraphie ; je conserve le meilleur souvenir du temps passé auprès d'eux.

Je regrette de n'avoir été que pendant quelques mois l'interne de MM. BOURCY et COURTOIS-SUFFIT.

Que M. le D^r WIDAL reçoive ici l'expression de ma vive reconnaissance ; j'ai trouvé en lui un maître qui tout en m'inspirant une partie de ce travail, a bien voulu me prodiguer ses conseils pour le mener à bonne fin et qui n'a cessé depuis de me donner des marques d'affection dont je suis très touché.

M. le D^r CHAUFFARD m'a fait le plus grand honneur en me permettant de profiter de son enseignement pendant mon année de médaille d'or.

M. le professeur HUTINEL a bien voulu accepter la présidence de ma thèse, elle a du reste été entreprise sous ses auspices dans son laboratoire de l'hôpital des Enfants-Assistés, où il m'a enseigné les difficultés de la clinique infantile ; je lui en suis vivement reconnaissant.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ
DE QUELQUES
HUMEURS DE L'ORGANISME
AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE

AVANT-PROPOS

« L'organisme est à l'état normal comme à l'état pathologique « un réceptacle et un laboratoire de poisons », a dit M. le Professeur Bouchard. Ces poisons tirent leur origine des aliments absorbés, des putréfactions intestinales et aussi de l'intimité des tissus où ils sont le résultat de l'activité cellulaire. Poisons organiques ou minéraux, alcaloïdes, matières albuminoïdes, déchets de la vie cellulaire et toxines microbiennes, tels sont les éléments contre lesquels lutte constamment l'organisme pour éviter l'intoxication.

Pour se défendre, il les élimine ou les détruit.

Stéger, en 1873, puis Schiff, Lautenbach et Roger ont montré le rôle du foie dans la lutte, détruisant et neutralisant une partie de ces poisons ; on sait maintenant que la rate, les capsules surrénales, le corps thyroïde, les leucocytes, et les tissus en général ont un rôle analogue.

Ce qui n'est pas détruit ou transformé en substance inoffensive, est éliminé par l'intestin, la peau, le poumon, et surtout par le rein qui est l'organe d'émonction de beaucoup le plus impor-

tant. L'oligurie, l'anurie sont, en effet, du plus fâcheux pronostic, tandis qu'une crise polyurique annonce souvent la guérison des maladies aiguës. Le rein sépare les poisons, les isole du milieu humoral et son bon état fonctionnel est indispensable pour éviter l'intoxication toujours menaçante.

La toxicité urinaire est donc une nécessité et l'on peut dire avec M. Guyon :

« Il faut que le liquide urinaire soit toxique pour être normal. » La toxicité des produits de désassimilation constitue, du reste, une propriété générale, essentiellement vitale ; on la trouve chez tous les êtres, même chez les bactéries, et la nocivité de certaines toxines microbiennes est un fait connu.

C'est en partant de la toxicité urinaire que M. Bouchard en a déduit la toxicité des tissus et celle du liquide qui les baigne : le sang. Par la méthode des injections intraveineuses, précédemment employée par Feltz et Ritter, il a définitivement démontré la toxicité des humeurs, soupçonnée depuis longtemps. Enfin, il a déterminé la nocivité des poisons de l'urine et l'influence de leur rétention dans la pathogénie de l'urémie. Depuis, nombre d'expérimentateurs ont étudié la toxicité des humeurs à l'état normal et à l'état pathologique et ont montré que les variations de cette toxicité peuvent être d'un grand secours pour établir le pronostic des maladies. Qu'il nous suffise de rappeler, dès à présent, que l'hypertoxicité des urines dans les lésions chroniques du foie et l'hypertoxicité du sérum dans l'éclampsie, sont généralement considérés comme d'excellents éléments de pronostic ; ils indiquent en effet, dans le premier cas, l'insuffisance de la cellule hépatique, et dans le second, l'insuffisance rénale.

Les renseignements fournis par l'étude de la toxicité des humeurs sont donc précieux et cependant, quand on fait le relevé des coefficients toxiques des sérums et des urines, on est frappé des divergences qui existent entre les auteurs. Elles tiennent, d'une part, aux différences de technique (vitesse et température du liquide injecté) et, d'autre part, aux phénomènes mécaniques,

qui entraînent la mort avant que la dose réellement toxique ait été inoculée.

Les travaux de M. Winter sur l'équilibre moléculaire des humeurs semblent indiquer la pathogénie de ces derniers accidents. Cet auteur a, en effet, démontré qu'il se fait entre les différents liquides de l'organisme des échanges tendant à les amener tous à la même concentration moléculaire, c'est-à-dire à un état de dilution tel que pour un même poids d'eau ils contiennent le même nombre de molécules. Cet état de concentration limite, que toutes les humeurs cherchent à atteindre, est celui du sérum sanguin. Des diffusions continuelles à travers les membranes cellulaires en sont la conséquence, et de ce fait ces membranes ont à supporter une pression moléculaire continue, la pression osmotique, qui varie avec le degré de concentration des liquides qu'elles séparent. Il en résulte que tout liquide introduit dans le sang et qui n'a pas la concentration moléculaire du sérum, entraîne des variations de cette pression osmotique et produit des troubles mécaniques qui sont tout à fait indépendants de ses propriétés toxiques. Ces données suffisent à expliquer la nocivité de l'eau distillée et l'innocuité d'une solution de chlorure de sodium à 9 p. 100. La première a une concentration moléculaire très différente du sérum, tandis que la seconde est isotonique avec lui.

Nous avons appliqué ce principe à l'étude de la toxicité des urines normales et pathologiques, mais les résultats de nos expériences ne viennent confirmer qu'en partie la théorie. En ramenant des urines à l'équimoléculaireité du sérum, on peut en effet diminuer souvent leur toxicité dans de notables proportions et on arrive ainsi à déduire d'un volume donné d'urine ce qui est toxicité vraie, et ce qui est osmonocivité.

Mais cette méthode nous a donné des résultats inconstants ; elle est inapplicable à certains cas où l'isotonie ne peut être rétablie que par adjonction d'une grande quantité d'eau, ce qui amène à injecter à l'animal de très fortes doses de liquide, et de plus elle ne préserve pas l'animal des coagulations intracardiaques et des foyers

d'apoplexie pulmonaire qu'on observe fréquemment à la suite d'injections intraveineuses d'urines.

Pour parer à ces accidents, nous avons eu l'idée d'ajouter à l'urine à essayer une petite quantité d'une solution de NaCl, sel anticoagulant.

La dilution ainsi produite, dont la concentration moléculaire était donc très différente de celle du sérum, s'est constamment montrée bien moins toxique que l'urine expérimentée sans modifications et n'a jamais produit de thromboses intracardiaques.

Il y aurait donc une nocivité urocoagulante bien plus importante à connaître que l'osmonocivité. Ceci montre déjà la difficulté d'interpréter les résultats obtenus par l'injection intraveineuse.

La nature des poisons des humeurs est une question qui a toujours été discutée et qui est encore loin d'être résolue : ces poisons sont multiples et beaucoup sont inconnus. L'expérience montre, néanmoins, quelle que soit la méthode employée, qu'ils agissent tout particulièrement sur le système nerveux central en produisant des phénomènes d'excitation ou de dépression.

Mais ces poisons, introduits par injection intraveineuse, dans le courant circulatoire, diffusent à travers les tissus qui les retiennent et les transforment en partie, avant qu'ils aient gagné la cellule nerveuse.

Après l'expérience de Wassermann et de Takaki, MM. Roux et Borrel, dans leurs belles recherches sur la sérothérapie antitétanique, ont établi la différence d'action d'un même poison inoculé sous la peau ou en pleine substance cérébrale. Le chlorhydrate de morphine, qui tue le lapin à la dose de 30 centigr. en injection sous-cutanée, amène la mort à la dose de un milligramme introduite dans le cerveau. Le rat, insensible à la toxine diphtérique en injection sous-cutanée, succombe après inoculation intracérébrale de 1/10 de centimètre cube. La même différence existe chez le lapin pour la toxine tétanique qui, injectée dans le cerveau, tue à dose beaucoup plus faible que si l'on choisit la voie sous-cutanée

ou intraveineuse; de plus, la symptomatologie diffère dans les deux cas. Ces poisons sont donc bien retenus ou transformés par les tissus avant d'aller impressionner les cellules cérébrales.

Il était à supposer que les poisons des humeurs subissaient la même influence; sur l'inspiration de notre maître, M. Widal, nous avons entrepris des recherches sur la toxicité intracérébrale des sérums et urines normaux et pathologiques, puis nous avons appliqué la même méthode à l'étude de certains poisons de l'urine.

Le sérum, comme les urines, se sont montrés toxiques en injection intracérébrale, parfois même à des doses minimes, chez le cobaye.

Quant aux poisons de l'urine que nous avons expérimentés, ils ont présenté une toxicité intracérébrale, souvent fort différente de leur toxicité par injection intraveineuse. Nous basant sur les résultats de nos expériences, nous avons essayé d'en déduire le rôle de chacun d'eux dans la pathogénie de l'urémie.

Ce travail comprendra deux parties :

La *première partie* comprendra deux chapitres.

Dans le CHAPITRE PREMIER, nous ferons l'historique de la toxicité intraveineuse des sérums, et nous donnerons les causes de cette toxicité.

Le CHAPITRE II sera consacré à l'étude de la toxicité intraveineuse des urines; il comprendra la technique que nous avons employée et les résultats que nous avons obtenus, d'une part après modification de la concentration moléculaire, d'autre part après addition aux urines d'une solution chlorurée sodique.

La *seconde partie* sera consacrée à la toxicité intracérébrale :

CHAPITRE PREMIER. — Toxicité intracérébrale des sérums.

CHAPITRE II. — Toxicité intracérébrale des urines.

CHAPITRE III. — Toxicité intracérébrale des poisons de l'urine, et déductions sur la pathogénie de l'urémie.

Enfin, nous terminerons par l'énoncé de nos *Conclusions*.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER.

Toxicité intraveineuse du sang.

L'injection intraveineuse de sang chez le lapin a mis en évidence la toxicité de ce liquide. Il emprunte sa toxicité aux tissus et organes qu'il baigne, mais ne contient jamais qu'une faible partie de ces poisons, car l'organisme les élimine rapidement. Roger, en injectant dans les veines d'un lapin, du sang de chien défibriné, pris au niveau de l'artère fémorale, a dû, pour amener la mort, en introduire 25 à 26 cm^3 par kilogr. Cet auteur a, en outre, montré que le sang de la veine porte est plus toxique ; il tue le plus souvent à la dose de 10 cm^3 , ce qui met nettement en évidence l'influence du foie sur la destruction ou la transformation des poisons.

Le sang d'animal homogène se montre moins toxique que celui d'animaux hétérogènes. En effet, le Professeur Bouchard a reconnu que le sang du chien, injecté au chien, n'entraîne pas d'accidents graves à la dose de 30 cm^3 par kilogr., et que le sang du lapin n'est toxique pour le lapin qu'à la dose de 126 cm^3 ; d'après ces auteurs, le sérum contient la partie essentielle des poisons du sang, ceux qui sont le plus facilement absorbables ; en effet, les éléments figurés du sang ne cèdent les poisons minéraux qu'ils renferment qu'après leur destruction. Le sérum, comme le sang, est plus toxique pour un animal hétérogène que pour un animal homogène. M. Bouchard a montré que le sérum de lapin tue le lapin en injection intraveineuse à la dose de 125 cm^3 par kilogramme.

Après ces premières recherches, la toxicité du sérum a été étudiée par Rummo et Bordoni, qui ont trouvé les toxicités suivantes par kilogramme d'animal :

Homme.....	10 cm ³ .
Bœuf.....	8 cm ³ .
Anguille.....	0 cm ³ 05.

Chez l'homme normal, Massion trouve également 10^{cm³} comme chiffre de toxicité du sérum.

Castellino donne 12 à 15^{cm³}.

Leclainche et Rémond donnent 23 et Charrin 24 à 26, exceptionnellement 27.

D'après Mairet et Bosc, la toxicité du sérum humain varie de 12,5 à 18^{cm³}, soit en moyenne 15^{cm³}.

Ces mêmes auteurs trouvent que la toxicité du *sérum de chien* est en moyenne de 21^{cm³} par kilogramme de lapin, tandis que Guinard et Dumarest ne donnent que 10,55.

Quant au *sérum de cheval*, il n'est pas toxique pour le lapin, fait expérimentalement démontré par Leclainche et Rémond, Roger et Cadiot, Guinard et Dumarest. On peut en injecter de 40 à 50^{cm³} par kilogramme, sans produire aucun trouble ; les deux derniers auteurs donnent comme chiffre de sa toxicité 324^{cm³} par kilogramme.

Quels sont les phénomènes produits par l'injection de sérum à 39° poussée lentement dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin.

Ces accidents ont été décrits par le Professeur Bouchard, puis par Rummo et Bordoni ; d'après ces derniers auteurs, chez un lapin qui a reçu par kilogramme 10^{cm³} de sérum, les mouvements respiratoires diminuent d'amplitude, augmentent de nombre, les pupilles se rétrécissent, puis se dilatent, l'animal présente de la parésie, puis de la paralysie des quatre membres ; apparaissent ensuite quelques mouvements convulsifs, de l'exorbitisme, fréquemment un écoulement sanguinolent par les narines, et l'animal succombe quatre à cinq minutes après l'injection.

Roger, Mairet et Bosc ont, de plus, montré que durant l'expérience, la température s'élève de un demi à 1°.

Les injections intraveineuses de sérum donnent, d'après les chiffres que nous avons indiqués plus haut, des résultats très variables ; ces divergences tiennent, d'une part, à l'espèce et à la résistance de l'animal employé, et, d'autre part, à la technique suivie.

Le choix de l'animal a, en effet, une grande valeur, comme en témoigne ce fait cité par M. Roger : 6^{cm3} de sérum de bœuf tuent 1 kilogramme de poulet, tandis que 20^{cm3} sont sans effet chez le pigeon.

Mais la technique opératoire a aussi sa grosse part dans les chiffres de toxicité. Les uns, en effet, ont recherché la toxicité éloignée ou à distance, c'est-à-dire la dose minima suffisante pour tuer 1 kilogramme de lapin (Rummo, Tarnier et Chambrelent) ; les autres (Bouchard, Charrin, Roger, Leclainche et Rémond, Baylac, Guinard et Dumarest, etc...) ont déterminé la toxicité mortelle immédiate ; ce dernier procédé offre évidemment beaucoup plus de précision et les résultats qu'il donne sont plus comparables.

Quelle est la cause des accidents consécutifs aux injections intraveineuses de sang étranger ? Ce point a donné lieu à bien des discussions.

Les uns ont invoqué une destruction des globules rouges contenus dans le sang injecté et une dissolution partielle de ceux de l'animal expérimenté. Ces produits de destruction seraient très toxiques, d'après Naunyn, Ranke, Schiffer, Hogges, mais Rummo et Bordoni montrent que l'action dissolvante du sérum n'est pas modifiée quand on le filtre sur porcelaine, alors que son pouvoir toxique diminue. D'autre part, Guinard et Dumarest n'ont pas trouvé que la toxicité des sérums colorés fût augmentée du fait de l'hémoglobine qu'ils contenaient.

Koehler et Naunyn, puis Pagano admettent que la mort est due aux coagulations produites à la faveur du ferment de la fibrine

mis en liberté. Pianizzi, Albertoni, Landois, Hueter signalent l'oblitération des capillaires par les globules altérés ; Bouchard note les foyers d'apoplexie pulmonaire. D'après Castellino, le pouvoir toxique est en rapport avec le pouvoir globulicide et coagulant du sang, avec la rapidité de coagulation de l'abondance de fibrine ; c'est aussi l'opinion de Leclainche et Rémond.

Qu'il y ait injection de sang ou de sérum, Hayem attribue la mort aux coagulations et en décrit trois variétés :

1° Les caillots se formant par arrêt de circulation, « ceci se produit dans le cas où on emploie un sérum homogène » ;

2° La précipitation granuleuse obtenue en injectant au chien du sérum de bœuf ou de cheval.

3° La coagulation en masse occupant le cœur droit et les vaisseaux y attendant ; le sérum de chien injecté au lapin la produit.

La température de 50 à 59°, qui détruit les propriétés globulicides du sérum (Daremborg) abolit en même temps son pouvoir coagulant. Cependant, Mairét et Bosc, à l'aide de la chaleur, ont séparé les propriétés coagulantes des propriétés toxiques, et ont montré que le sérum chauffé entre 52 et 53° a perdu son pouvoir coagulant, mais a conservé en grande partie sa toxicité, qui ne disparaît qu'à 59°. Ces auteurs ont obtenu le même résultat par l'action des alcools ; l'alcool faible précipitant les principes coagulants, tandis qu'un alcool plus fort précipite les principes toxiques dans le filtratum obtenu.

Enfin, l'addition au sérum de la solution physiologique de chlorure de sodium ou d'un mélange de chlorure de sodium et de sulfate de soude dans la proportion :

Sérum de chien.....	50 ^{cm} 3.
Chlorure de sodium.....	0 gr. 5.
Sulfate de soude.....	1 gr.

empêche la coagulation et diminue la toxicité, sans toutefois la faire disparaître.

Le sérum est donc véritablement toxique en injection intraveineuse, et il ne tue pas seulement par coagulation. Sa toxicité n'est

pas due aux substances minérales, car les cendres sont inoffensives (Albertoni). Le liquide qui passe à travers la membrane du dialyseur n'est pas toxique, les matières cristalloïdes doivent donc être éliminées. Les poisons du sérum sont des albuminoïdes insolubles ou ferments venus des tissus ou du tube digestif ; les poisons des hématies, au contraire, sont surtout minéraux.

Guinard et Dumarest ont signalé un fait qui concorde bien avec l'hypothèse d'un ferment comme poison du sérum. Ils ont montré, en effet, que si l'on conserve du sérum : à partir du cinquième au sixième, jour il y a une atténuation constante et rapide de sa toxicité, variable, il est vrai, avec les espèces et les individus. Cette atténuation paraît due à des processus d'ordre chimique ; elle fait le pendant de celle des toxines microbiennes qui ont des analogies avec les toxalbumoses du sang.

Le sang contient donc des poisons que lui cèdent les tissus. L'organisme n'est pas intoxiqué, car il les cède à son tour, à mesure qu'il les reçoit, aux organes éliminateurs dont le principal est le rein.

CHAPITRE II

Toxicité intraveineuse des urines.

La toxicité de l'urine était déjà soupçonnée avant que sa démonstration expérimentale en fût donnée, et c'est pour expliquer les phénomènes d'urémie qu'on s'ingéniait à en chercher les causes dans un des principes éliminés par l'urine. « L'urine, disait Velpeau, est un des liquides les plus dangereux de l'économie qui produit les ravages les plus affreux, lorsqu'il est sorti de ses canaux. »

Les premiers essais de toxicité urinaire remontent à 1822, époque à laquelle Vauquelin et Ségalas firent, chez le chien, des injections intraveineuses d'urines.

Claude Bernard, en 1852, montra leur toxicité chez la grenouille.

Muron conclut à leur innocuité, mais il se servit de la voie sous-cutanée.

Frerichs, Gaspard et Courten crurent que l'urine n'était pas toxique, mais les doses qu'ils employèrent étaient faibles.

Picard, de Lyon, montre sa toxicité par inoculation dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille

Feltz et Ritter, en 1880, firent des injections intraveineuses d'urine et conclurent à sa toxicité.

Bocci, à la fin de 1882, tue des grenouilles en leur injectant de l'urine sous la peau, mais ne retrouve pas les mêmes phénomènes toxiques chez des mammifères, rat, cobaye.

Schiffer, en avril 1883, a tué des grenouilles avec l'extrait de 16 à 25 grammes d'urine, et des lapins avec l'extrait d'un litre et demi d'urine.

Mais ces expériences ne montrent pas la toxicité de l'urine en nature.

Dupard, en 1883, Lépine et Guérin en 1884, ont amené la mort d'animaux en leur injectant par la voie sous-cutanée des extraits d'urines pathologiques.

M. Bouchard, en 1883-84, reprit la question avec la méthode des injections intraveineuses d'urine en nature, déjà indiquée par Feltz et Ritter, et étudia par cette technique les urines normales et pathologiques, ainsi que la toxicité des composants de l'urine, expériences dont il tira la théorie de l'urémie, aujourd'hui universellement admise. Les leçons magistrales sur les auto-intoxications forment le travail le plus important que nous ayons sur ce sujet, nous y aurons souvent recours dans le courant de cette thèse. Depuis M. Bouchard, nombre de travaux ont paru sur les urines physiologiques et pathologiques, nous les signalerons en passant. Deux de ses élèves ont beaucoup contribué à compléter cette étude: Roger et Charrin.

M. Bouchard choisit le lapin comme animal d'expérience et fait l'injection intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille; l'urine est d'abord neutralisée par addition de quelques gouttes d'une solution de carbonate de soude; l'injection doit être poussée avec régularité, 1^{cm3} toutes les dix secondes et sans interruption jusqu'à la mort ou jusqu'à l'apparition de phénomènes graves, violentes convulsions, par exemple. L'appareil employé est essentiellement composé d'un réservoir d'où l'urine est chassée par l'air venant d'une poire de caoutchouc. Un manchon renfermant de l'eau à 40° entoure le réservoir qui contient l'urine et la maintient à la température du corps. Tous les détails de l'expérimentation ont été donnés par Roger.

Les effets produits par l'injection intraveineuse d'urine normale ont été longuement décrits par M. Bouchard, le myosis apparaît d'abord entre le 10^e et le 15^e ^{cm3}, les mouvements respiratoires deviennent plus accélérés et diminuent d'amplitude, puis l'animal s'affaiblit et devient somnolent. Il présente de la polyurie, de

l'hypothermie (jusqu'à 32°); la mort arrive sans convulsions ou avec des secousses musculaires vers le 45^e cm³ en moyenne. L'urine normale se montre donc deux à trois fois plus toxique que l'eau distillée. M. Bouchard donne le nom d'*urotoxie* à la dose d'urine qui tue 1 kilog. de matière vivante; le *coefficient urotoxique* est constitué par la quantité d'urotoxies que l'homme fabrique par kilog. et par vingt-quatre heures; on détermine ce coefficient en divisant par le poids de l'individu, la quantité d'urotoxies produites en vingt-quatre heures: ce coefficient urotoxique est, en moyenne, de 0,464.

Les urines de veille sont deux fois plus toxiques que les urines de sommeil: les premières sont narcotiques, les secondes convulsivantes; il y a peut-être là, comme le fait remarquer M. Bouchard, une confirmation physiologique et expérimentale de la théorie toxique du sommeil, émise autrefois par Preyer. Le mélange des deux urines est moins toxique que la somme de chacune d'elles prise à part: il y a donc des poisons qui s'annihilent.

Bien des causes amènent des variations continuelles de la toxicité des urines chez un individu normal; les mieux connues sont l'abstinence, le travail musculaire, le régime alimentaire, etc.

Après avoir évalué la toxicité de l'urine en nature, M. Bouchard a étudié la toxicité des extraits d'urine aqueux et alcooliques.

L'extrait des matières solubles dans l'alcool produit la somnolence, le coma, la diurèse, la salivation.

L'extrait des matières insolubles dans l'alcool produit le myosis, les convulsions, l'hypothermie.

L'urine est donc bien toxique de par les éléments qu'elle contient en solution.

Mais, en dehors de son pouvoir toxique, l'urine n'agit-elle pas mécaniquement en dissolvant les globules et en altérant les cellules; ne tue-t-elle pas aussi comme le sérum en amenant des coagulations dans le cœur droit et les artères pulmonaires? Cela est probable.

En effet, Vauquelin et Ségalas, Feltz et Ritter, Joffroy et Ser-

vaux, puis Guillon, ont trouvé des coagulations dans le cœur droit et les artères pulmonaires des animaux inoculés.

D'autre part, les recherches de Richardson, Picot, Hayem, sur les altérations globulaires par l'eau donnent raison à la première hypothèse. D'après Van t'Hoff si l'on recueille du sang dans une solution saline isotonique, les globules resteront normaux ; ils seront au contraire déformés, détruits au contact d'une solution qui n'est pas isotonique au sang, c'est le cas de l'eau distillée.

M. Winter a montré que presque tous les sérums sont équimoléculaires, c'est-à-dire que pour chacun d'eux le même nombre de molécules est dissous dans un même poids d'eau. Cette isotomie, basée sur la recherche du point de congélation ou point cryoscopique (méthode de Raoult), a fourni à Dreser, Hamburger, Koranyi, Bousquet, etc., pour le sérum humain, 0,55 à 0,57 au-dessous de 0°. Tous les liquides de l'économie, d'après Winter, « oscillent constamment autour de cet équilibre limite réalisé par le sérum du sang, il se fait entre eux des échanges, des diffusions continuelles » ; constamment l'équilibre osmotique tend à se produire, mais n'y arrive pas, car sa production amènerait la cessation de toute fonction vitale. Les membranes des cellules sont des parois perméables et les échanges se font entre leur protoplasma et le sérum du sang.

Winter en déduit que : « Toute altération artificielle ou spontanée de la concentration moléculaire du sérum est une atteinte profonde à la résistance physique de l'individu », par suite des variations de pression osmotique qu'elle entraîne. Que ce soit dans un but expérimental ou thérapeutique, toute injection intraveineuse devra donc avoir l'équimolécularité du sérum si l'on veut éviter de grosses causes d'erreur, altérations globulaires et phénomènes mécaniques de pression osmotique qui modifient les effets physiologiques du liquide inoculé. L'eau distillée n'est pas isotonique avec le sérum ; c'est pourquoi elle tue à la dose de 122^{cm3} par kilogramme.

Une solution de NaCl à 9 p. 1000 (exactement 0,91 de NaCl pour 100 d'eau pure) a même point cryoscopique 0,55 que le sérum, elle n'est pas nocive car elle n'altère pas les hématies. C'est, en effet, dans une solution salée, exactement à 0,61 p. 100, que, d'après M. Malassez, les globules résistent le mieux.

Quinton a inoculé à des animaux des doses considérables d'eau de mer, ramenée au degré de concentration moléculaire du sérum. (Le mélange est ainsi constitué : 83 parties d'eau de mer et 190 parties d'eau distillée ; cette dilution se congèle à 0,55 au-dessous de 0). En visant le parallélisme des courbes d'injection du mélange et d'excrétion d'urine, Quinton en a fait supporter, sans accidents, à un chien, les 66 centièmes de son poids, et à un autre les 81 centièmes.

Hallion a injecté de ce mélange 1,04 fois le poids de l'animal, en suivant le même procédé : injection lente et tiède.

En somme, pour éviter toute cause d'erreur et avoir la toxicité réelle d'un liquide quelconque, inoculé par voie intraveineuse, il faut tenir compte de plusieurs facteurs :

- a) *Température* ;
- b) *Réaction* ;
- c) *Vitesse d'injection* ;
- d) *Concentration moléculaire*.

a) La température du liquide inoculé a évidemment sa valeur ; depuis les expériences de M. Bouchard, l'urine injectée est toujours portée à la température de l'animal expérimenté, 39 à 40° pour le lapin.

b) La réaction serait, d'après M. Bouchard, chose indifférente. Cet auteur a, en effet, injecté comparativement des urines acides et les mêmes urines neutralisées par le bicarbonate de soude ; la toxicité n'en a pas varié. Par excès de prudence, il neutralise les urines avant de les injecter. Les expérimentateurs ont depuis suivi cette technique.

c) La vitesse et la régularité de l'injection influent pour une large part sur les résultats obtenus. C'est ainsi que Bouchard,

Roger, Charrin, injectant à une vitesse de 6 à 10^{cm}³ à la minute, ont des résultats comparables.

Guinard injecte les urines à la vitesse de 3 à 4^{cm}³ par minute et arrive ainsi à une toxicité moyenne de 132 par kilog. de lapin, avec des urines normales.

L'injection doit être poussée lentement et régulièrement, et la vitesse de l'injection doit être basée sur la rapidité d'excrétion urinaire. D'après les expériences de Quinton et Hallion, la vitesse maxima que l'on puisse atteindre, si l'on ne veut pas entraîner des désordres indépendants des propriétés toxiques de l'urine, est de 2 à 3^{cm}³ par minute et par kilog. d'animal. Cette vitesse d'injection se rapproche, du reste, de celle indiquée par M. Roger, le poids des lapins oscillant entre 1,500 et 2,000.

L'appareil qu'on emploiera pour la pratique des injections intra-veineuses doit donc permettre l'inoculation à une vitesse constante.

Roger a fait construire un appareil fort simple, employé dans le laboratoire du professeur Bouchard, et dans lequel l'urine progresse sous l'influence de l'air comprimé.

Voisin a recommandé le siphon.

Joffroy et Servaux ont utilisé le flacon de Mariotte qui donne une pression constante.

L'appareil dont nous nous servons pour les injections intraveineuses d'urine au lapin est très facile à fabriquer.

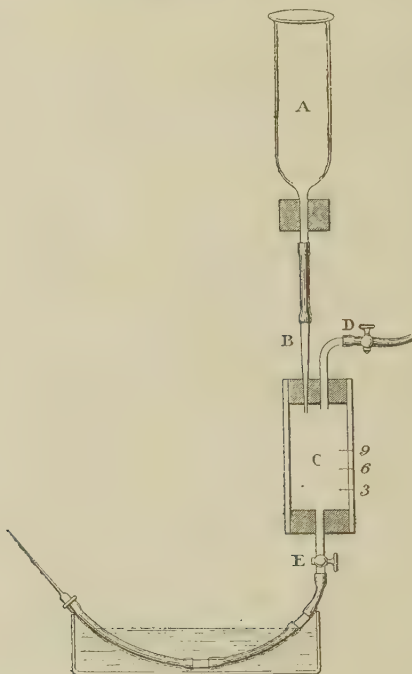
Il se compose d'un entonnoir ou récipient de verre gradué, A, destiné à contenir l'urine et relié par un tube de caoutchouc de quelques centimètres à un compte-gouttes, B, aboutissant dans un manchon de verre, C. L'extrémité inférieure de ce manchon laisse passer un tube terminé par une aiguille qui pénétrera dans la veine du lapin : ce tube est muni d'un robinet, E, et comprend 2 ou 3 segments en verre. L'extrémité supérieure de C laisse passer, outre le compte-gouttes, un tube, D, fermé d'une pince ou d'un robinet destiné à amorcer le compte-gouttes et à maintenir au-dessus de l'urine une certaine quantité d'air qui régularise la pression.

Le tube, qui porte l'aiguille, plonge dans un récipient destiné à

contenir de l'eau (40°), qui maintiendra l'urine à une température voisine de 39° pendant l'expérience.

Le manchon C porte des divisions, dont chacune correspond à 3 ^{cm}3, ce chiffre étant la quantité d'urine à injecter par kilogr. d'animal et par minute.

Pour se servir de l'appareil, on verse en A une quantité d'urine



déterminée, on ouvre le robinet du tube D, E étant toujours fermé, et l'on remplit le manchon C jusqu'à la première ou à la seconde division. En fermant incomplètement en D, il est alors facile de compter le nombre de gouttes d'urine nécessaires pour faire 3 ^{cm}3. Ensuite on ouvre E pour permettre l'issue du liquide par l'aiguille et on s'assure, par l'examen des segments de verre, qu'il n'y a pas de bulle d'air.

Puis D est complètement fermé et E réglé de façon à ce que le compte-gouttes débite à la minute la quantité de liquide proportionnelle au poids de l'animal en expérience.

Supposons que le lapin que l'on veut inoculer pèse 2 kilogr. et que l'urine donne 60 gouttes par 3cm^3 , il faudra régler le robinet E de façon que le compte-gouttes donne à la minute 120 gouttes. Tout est alors prêt pour commencer l'expérience. L'aiguille est alors introduite dans la veine marginale de l'oreille du lapin et le compte-gouttes, avec une régularité continue, commande la vitesse d'injection. Il est exceptionnel que l'on soit obligé d'augmenter la vitesse d'injection durant l'expérience ; une polyurie trop intense ou un ralentissement par hypertension intraveineuse, au cas d'injection très abondante, en fournissent cependant l'indication. En ouvrant légèrement le robinet E, on obtiendra ce résultat. Grâce au réservoir gradué, A, il est toujours facile, à un moment quelconque, d'apprécier la quantité de liquide inoculée.

d) La concentration moléculaire du liquide à injecter doit être celle du sérum de l'animal expérimenté ; cela est nécessaire si l'on veut éviter les altérations mécaniques des hématies et des cellules, facteur d'*osmonocivité* qui, d'après les données récentes sur l'isotonie, doit augmenter la toxicité réelle du liquide inoculé.

Nous avons donc fait chez le lapin comparativement des injections d'urine sans modification et en dilutions isotoniques au sérum. La détermination de l'isotonie peut se faire, soit avec l'osmomètre de Pfeffer, soit par les cellules végétales de Vries, soit par l'hématocrite de Hamburger. Nous avons employé le procédé de Raoul et de Dreser qui consiste à rechercher le point de congélation ou point cryoscopique. Ce procédé est basé sur le principe suivant : deux solutions qui contiennent le même nombre de molécules dissoutes dans un même volume, quelle que soit la grosseur de la molécule, congèlent au même degré, or deux solutions équimoléculaires sont isotoniques. Nous avons donc dilué les urines à essayer de façon que leur point de congélation, ou point cryoscopique — qui varie de -1° à -3° , arrive à être $-0,59$, point de congélation du sérum de lapin admis par la majorité des auteurs (1).

(1) Nos remerciements à notre ami le Dr BOUSQUET qui, très obligeamment, nous a aidé dans la recherche des points cryoscopiques.

Toutes les urines ont été injectées, avant et après modification ; dans les deux cas, le liquide était porté à 39°, neutralisé par adjonction de quelques gouttes d'une solution saturée de bicarbonate de soude, et poussé à une vitesse maxima de 4 à 5 ^{cm}3 à la minute par kilog. d'animal. Comme l'eau distillée ajoutée à l'urine en diluait les poisons, l'urine isotonique a été inoculée à la vitesse de 5 ^{cm}3 par kilog., et l'urine non modifiée à une vitesse de 3 ^{cm}3. L'urine excrétée par l'animal, au cours de l'expérience, est recueillie dans un réservoir gradué, ce qui permet de faire varier la vitesse d'injection suivant les modifications de l'élimination.

TOXICITÉ URINAIRE ET ISOTONIE ; OSMONOCIVITÉ

Expériences.

A. — URINES NORMALES

I. — *Adulte*. — 1750 gr. par 24 heures. Dens. 1019. $\Delta = -1,68$.

Exp. 1. — Lapin 1700, reçoit à la minute 5^{cm}3 d'urine en moyenne, meurt à 59^{cm}3 ; myosis, secousses fibrillaires, grande crise convulsive au moment de la mort.

Toxicité : 35^{cm}3 par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1800, reçoit à la minute 8^{cm}3 en moyenne d'urine isotonique au sérum de lapin, c'est-à-dire que le mélange donne $\Delta = -0,59$.

La dilution est :

Urine	10
Eau distillée.....	19

Mort à 187^{cm}3 du mélange, soit 64^{cm}3 d'urine ; myosis, secousses fibrillaires, spasmes convulsifs.

Toxicité : 35,5 par kilogr.

A l'autopsie des 2 animaux, pas de caillot intra-cardiaque, pas de lésion pulmonaire.

II. — *Adulte*. — 2100^{cm}3 par vingt-quatre heures. Densité 1020. $\Delta = -1,68$.

Exp. 1. — Lapin 1900, reçoit à la minute 6^{cm}3 d'urine en moyenne ;

meurt à 104^{cm³}; myosis, dyspnée, secousses fibrillaires, quelques spasmes convulsifs.

Toxicité : 55^{cm³} par kilogr.

L'animal présentait un petit foyer d'apoplexie pulmonaire de la base du poumon gauche.

Exp. 2. — Lapin 2000, reçoit à la minute, en moyenne 10^{cm³} d'urine isotonique.

Dilution. Urine 10

Eau distillée..... 19 donne $\Delta = - 0^{\circ},59$

Meurt à 420 du mélange avec mêmes signes que dans la première expérience, soit 144 d'urine.

Toxicité : 72^{cm³} par kilogr.

Pas de lésion viscérale appréciable.

Différence entre les 2 expériences, 17^{cm³} par kilogr.

B. — URINES PATHOLOGIQUES

I. — *Néphrite subaiguë.* — 1500^{cm³} par 24 heures. Densité 1008. $\Delta = - 0^{\circ},76$.

Exp. 1. — Lapin 2,050 reçoit à la minute 6^{cm³} en moyenne; mort à 175^{cm³}; dyspnée, myosis, mâchonnements, soubresauts.

Toxicité : 88^{cm³} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1750, reçoit à la minute en moyenne 9^{cm³} d'urine isotonique.

Mélange dont $\Delta = - 0^{\circ},59$.

Urine..... 10

Eau distillée..... 3

Meurt à 223^{cm³} de dilution, myosis, dyspnée, secousses fibrillaires, mâchonnement, salivation, soubresauts, 1 crise convulsive; soit 172^{cm³} d'urine.

Toxicité : 98^{cm³} par kilogr.

Différence entre les 2 expériences, 10^{cm³} par kilogr.

Pas d'altération viscérale chez les deux animaux.

II. — *Fèvre typhoïde, forme adynamique, hyperthermique.* — 800^{cm³} par vingt-quatre heures. Dens. = 1017. $\Delta = - 1^{\circ},28$.

Exp. 1. — Lapin 1750, reçoit à la minute 5^{cm³}; mort à 135^{cm³}, dyspnée, myosis, soubresauts, une grande crise convulsive.

Toxicité : 85^{cm³} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1550 ; à la minute 8^{cm^3} d'urine isotonique.
Mélange dont $\Delta = - 0^{\circ},59$.

Urine.....	10
Eau distillée.....	12

Mort à 270^{cm^3} du mélange, dyspnée très intense et mêmes signes que dans la première expérience, soit 120^{cm^3} d'urine.

Toxicité : 77^{cm^3} par kilogr.

Urines isotoniques sont plus toxiques.

Rien d'apparent à l'une et l'autre autopsie.

III. — *Fièvre typhoïde hyperthermique.* — 900^{cm^3} d'urine par vingt-quatre heures. Dens. = 1017. $\Delta = - 1^{\circ},32$.

Exp. 1. — Lapin 1600, reçoit à la minute 5^{cm^3} d'urine ; mort à 98^{cm^3} ; dyspnée, myosis, coma entrecoupé de soubresauts, crise convulsive.

Toxicité : 56^{cm^3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 2000, reçoit à la minute 10^{cm^3} d'urine isotonique.

Urine.....	10
Eau distillée.....	13

Mêmes signes que dans la première expérience, dyspnée très intense ; mort à 210^{cm^3} du mélange, soit 89^{cm^3} d'urine.

Toxicité : 44^{cm^3} par kilogr.

Urines isotoniques sont plus toxiques.

Piqueté hémorrhagique dans les 2 poumons.

IV. — *Rougeole 2^e jour d'éruption.* — 700^{cm^3} urine en 24 heures. Densité 1018. $\Delta = - 1^{\circ} 16$.

Exp. 1. — Lapin 1900 à la minute 6^{cm^3} , urine, mort à 100^{cm^3} mycosis, dyspnée, 1 crise convulsive.

Toxicité : 52^{cm^3} par kilogr.

Petit caillot dans le cœur droit.

Exp. 2. Lapin. 2000. ; à la minute 10^{cm^3} d'urine isotonique :

Urine	} à à.
Eau	

Mêmes signes, dyspnée plus intense.

Mort à 215^{cm^3} du mélange, soit 86^{cm^3} d'urine.

Toxicité : 43^{cm^3} par kilogr.

Urines isotoniques sont plus toxiques.

Gros caillots intra-cardiaques.

V. — *Broncho-pneumonie grippale.* — 1200^{cm3} urine en 24 heures. Dens. : 1020. $\Delta = - 0,02$ 86.

Exp 1. — Lapin 2000 ; à la minute 6^{cm3}, mort à 145^{cm3} après deux crises convulsives subintrantes, myosis, dyspnée, soubresauts.

Toxicité : 72^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 2000 à la minute 10^{cm3} d'urine isotonique.

Urine.....	2
Eau distillée.....	1

Mêmes signes, mais pas de crises convulsives, mort dans coma à 375^{cm3} du mélange, soit 150^{cm3} d'urine.

Toxicité : 125^{cm3} par kilogr.

Différence entre les 2 expériences 53^{cm3} kilogr.

Pas d'altérations appréciables des viscères chez les deux animaux.

VI. — *Cancer estomac, période cachectique.* — 1600^{cm3} urine par 24 heures. Dens. 1016. $\Delta = - 1,79$.

Exp. 1. — Lapin 1500 ; à la minute 4^{cm3}, mort à 95^{cm3}, myosis, dyspnée, secousses fibrillaires, coma.

Toxicité : 63^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1600 ; à la minute 7^{cm3} d'urine isotonique.

Urine.....	11
Eau distillée.....	5

Mêmes signes que dans l'expérience 1 ; dyspnée intense, mort à 250^{cm3} du mélange, soit 78^{cm3} d'urine.

Toxicité : 48^{cm3} par kilogr.

Urines isotoniques sont plus natives.

Gros caillot dans le cœur droit.

VII. — *Cancer de la tête du pancréas, ictère chronique, urines très riches en biliverdine et urobiline.* — 750^{cm3} d'urine en 24 heures. Dens. 1020. $\Delta = - 1,85$.

Exp. 1. — Lapin 1800 ; à la minute 5^{cm3}, mort à 60^{cm3} ; myosis, dyspnée très intense, soubresauts et spasmes musculaires, deux grandes crises convulsives.

Toxicité : 33 ^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1700 ; à la minute 8^{cm3} d'urine isotonique.

Urine.....	10
Eau distillée.....	9

Mêmes signes ; 3 grandes crises convulsives, mort à 180 ^{cm3} du mélange, soit 88 ^{cm3} d'urine.

Toxicité : 51^{cm3} par kilogr.

Pas de lésion appréciable ni dans l'une ni dans l'autre autopsie.

Différence entre les deux expériences, 18 ^{cm3} par kilogr.

VIII. — *Cirrhose atrophique de Laëmmec*. — 508 ^{cm3} d'urines en 24 heures ; Dens. : 1021. $\Delta \equiv - 2^\circ$.

Exp. 1. — Lapin 1550 ; 5^{cm3} d'urine à la minute ; myosis, dyspnée, soubresauts, salivation, 1 crise convulsive, meurt à 57^{cm3}.

Toxicité : 36^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 2000 ; à la minute 10 ^{cm3} d'urine isotonique.

Urine.....	10
------------	----

Eau distillée.....	24
--------------------	----

Mêmes signes, dyspnée très intense, mort à 195^{cm3} du mélange, soit 57^{cm3} d'urine.

Toxicité : 28 ^{cm3} 5 par kilogr.

Gros caillot dans le ventricule droit.

Urines isotoniques sont plus nocives.

IX. — *Néphrite interstitielle*. — 2750 ^{cm3} en vingt-quatre heures ; Dens. : 1016 $\Delta \equiv - 1^\circ 12$.

Exp. 1. — Lapin 1600 ; 5^{cm3} à la minute, myosis, dyspnée, exophthalmie, petites crises convulsives subintrantes.

Mort à 75^{cm3}.

Toxicité : 46^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1700 ; à la minute 8^{cm3} d'urine isotonique.

Urine.....	10
------------	----

Eau distillée.....	9
--------------------	---

Mêmes signes, mort à 320 du mélange, soit 168 d'urine.

Toxicité : 98^{cm3} par kilogr.

Différence entre les deux expériences = 52^{cm3} par kilogr.

X. — *Cardiaque en asystolie*. — 900^{cm3} d'urine en 24 heures ; Densité : 1017. $\Delta \equiv 0^\circ 70$.

Exp. 1. — Lapin 2000 ; à la minute 6^{cm3} ; dyspnée sans myosis, secousses fibrillaires et coma.

Mort à 225^{cm3}.

Toxicité : 113^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 2050 ; à la minute 10^{cm3} d'urine isotonique.

Urine.....	10
Eau distillée.....	2

Mêmes signes, mort à 285^{cm³} du mélange, soit 236^{cm³} 5 d'urine.

Toxicité : 118^{cm³} par kilogr.

Différence entre les 2 expériences = 5^{cm³} (1).

En somme, sur 12 urines expérimentées, dont 2 normales, 6 fois seulement l'urine isotonique s'est montrée moins toxique dans des proportions très variables, et une urine normale a conservé sa même toxicité. L'osmonocivité ne correspond donc pas à un chiffre constant ni pour les urines normales, ni pour les urines pathologiques.

Ceci concorde du reste bien avec les écarts souvent énormes des points de congélation des urines qui varient de — 0°60 à — 3°; l'osmonocivité devait être d'autant plus marquée que la concentration moléculaire, rapportée au point de congélation, est plus différente de celle du sérum de lapin; ce fait n'est pas constant, et d'autre part, la dilution des poisons urinaires, est évidemment une cause d'erreur dans l'évaluation de la toxicité vraie. Cinq urines, ramenées à l'isotonie du sérum, ont tué à plus faible dose que celles injectées sans modification; nous avons trouvé l'explication de ce résultat, qui paraît paradoxal, en examinant les viscères des animaux expérimentés. Une seule fois il n'y avait pas de lésions appréciables, trois animaux avaient des caillots noirâtres intracardiaques et un des foyers multiples d'hémorrhagie pulmonaire.

Si donc l'injection intraveineuse d'urines isotoniques au sérum, théoriquement altère moins les hématies, ne lèse pas les endothéliums et les cellules, ce procédé ne préserve pas néanmoins d'ac-

(1) Au moment de donner notre thèse à l'impression, nous avons connaissance d'un travail de Claude et Balthazard sur la toxicité urinaire, et l'isotonie (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 mai 1899). Les auteurs en diluant de l'urine de telle façon que le point de congélation du mélange = 0° 56, ont montré que la toxicité vraie contenue dans 40 ^{cm³} est de 0^{te} 76, au lieu de 1 toxie; la vitesse d'injection a atteint, dans certaines expériences, jusqu'à 30 ^{cm³} par minute.

Malgré cette vitesse très supérieure à celle que nous avons adoptée, leurs résultats viennent cependant confirmer les nôtres en ce sens que l'isotonie du liquide injecté ne diminue pas dans de grandes proportions sa toxicité.

cidents mécaniques, thrombose et embolie qui amènent parfois la mort quand on recherche la toxicité urinaire par la voie intraveineuse.

C'est en présence de ces résultats que nous avons voulu nous rendre compte de l'importance des phénomènes mécaniques et voir si de la toxicité vraie en apparence, il ne fallait pas retrancher une *nocivité urocoagulante* de beaucoup supérieure à l'osmonocivité. Guilhon a bien mis en lumière le fait, en rendant le sang incoagulable par l'injection préalable d'extrait de têtes de sangsues à la dose de 10 cm^3 par kilogr. d'animal; par ce procédé il a montré qu'une urinenormale tuant à 110 cm^3 par kilogr., ne tuait plus qu'à 143 cm^3 après inoculation anticoagulante.

Pour arriver au même résultat, nous avons ajouté à l'urine une faible quantité de chlorure de sodium, sel anticoagulant, dont la toxicité est minime puisque, pour MM. Bouchard et Tapret, elle est de 5 gr. 17 par kilogr. d'animal, chiffre qu'on peut du reste dépasser par le procédé des injections lentes. Nous avons donc injecté comparativement des urines normales et pathologiques, d'une part, sans aucune modification, et d'autre part, après adjonction pour 100 cm^3 d'urine, de 10 cm^3 d'une solution de NaCl à 10 p. 100. Nous opérions ainsi dans des conditions tout à fait opposées à celles réalisées dans les expériences précédentes, puisque le point cryoscopique de la dilution s'éloignait de celui du sérum, pendant que les densités tendaient à devenir équivalentes, celle du sérum de lapin étant de 1022 à 1025. Contrairement à ce que faisait prévoir le défaut d'isotonie, l'urine étendue de la solution salée s'est montrée moins toxique que l'urine essayée sans modifications et cela dans de fortes proportions. Nous nous sommes arrêté au chiffre de 1 gr. de NaCl pour 100 cm^3 d'urine, après un essai de dilutions variées, car ce mélange nous a donné le minimum de toxicité urinaire vraie, sans qu'on puisse incriminer la dilution des poisons vu la faible quantité de liquide étranger incorporé à l'urine. Du reste, de même que les urines isotoniques, les urines anticoagulantes ont été injectées.

A une vitesse de 5 cm^3 à la minute par kilogr., tandis que les urines non modifiées étaient inoculées à une vitesse de 3 cm^3 .

Dans les deux cas, le liquide était neutralisé et porté à 39°.

Voici, du reste, le protocole de nos expériences :

TOXICITÉ URINAIRE ET NOCIVITÉ UROCOAGULANTE

Expériences (1).

A. — ADULTES SAINS

Nos essais ont porté sur l'urine de *deux* individus normaux :

I. — Urines de vingt-quatre heures. Q. 1,500 D. 1018, acides, non albumineuses.

Exp. 1. — Lapin de 1900 gr. Dès le début, myosis, somnolence hypothermie (36°), polyurie, mouvements respiratoires de plus en plus rapides. Secousses fibrillaires dans les muscles des cuisses, puis des lombes. Mort après avoir reçu 210 cm^3 , une grande crise convulsive, opisthotonos, exorbitisme.

Toxicité : 110,5 par kilog.

Autopsie : Gros caillot dans le cœur droit et dans l'artère pulmonaire.

Exp. 2. — Lapin 1900 gr., reçoit des urines de la même journée, additionnées de 10 cm^3 p. 100 d'une solution de chlorure de sodium à 10 p. 100. Même symptomatologie que dans l'expérience précédente ; mais dyspnée moins intense, l'animal meurt de la même façon après avoir reçu 313 cm^3 1/2 d'urine.

Toxicité : 165 cm^3 par kilog.

Autopsie. — Pas de coagulation intracardiaque.

Donc l'addition de NaCl a permis d'inoculer 54 cm^3 35 de plus par kilogr. d'animal.

II. — Urines de vingt-quatre heures non albumineuses, acides, Q. 1350, D. 1015.

Exp. 1. — Lapin 1850, dès le début, myosis, dyspnée, hypothermie (la température tombe à 35°), puis somnolence qui n'est interrompue que

(1) Pour éviter la fermentation des urines, nous avons ajouté dans le bocal qui les contenait une pincée de naphtol β comme l'indique M. Roger.

par quelques secousses. L'animal meurt dans le coma sans attaque convulsive ; il a reçu 160cm^3 d'urine.

Toxicité : 86cm^3 48 par kilogr.

Exp. 2. — Mêmes urines additionnées par 100cm^3 de 10cm^3 de solution de chlorure de sodium à 10 p. 100.

Lapin 1770, même symptomatologie que le précédent, mort de la même façon après injection de 183cm^3 1/2.

Toxicité : 103cm^3 68 par kilogr.

Différence entre les deux expériences = 17cm^3 par kilogr.

A l'autopsie, pas de coagulation intracardiaque, ni chez l'un ni chez l'autre animal.

Nous avons affaire dans ces deux cas à des urines très peu toxiques et la première après modification est devenue moins toxique que l'eau pure, qui tue à 122cm^3 par kilogr. d'animal.

B. — ADULTES MALADES

Quatre urines différentes ont été expérimentées :

I. — *Tuberculose aiguë*, avec phénomènes péritonéaux et méningés ; température oscillant entre 39 et 40° ; la quantité quotidienne d'urine varie entre 900 et 1100cm^3 ; acides, contiennent un nuage d'albumine et ont une densité de 1021.

Ces urines sont neutralisées par le bicarbonate de soude et portées à 39° .

Exp. 1. — Lapin 1500 ; dès le début, myosis, dyspnée, mouvements respiratoires de moins en moins amples, polyurie. Au dixième cm^3 , cris, exophtalmie, contractions fibrillaires des muscles fessiers et de la masse lombaire, hypothermie, torpeur. Meurt avec quelques secousses, après avoir reçu 25cm^3 .

Toxicité : 16cm^3 par kilogr.

Autopsie : Coagulation intra-cardiaque, piqueté hémorragique des poumons.

Exp. 2. — Lapin 1500. Même urine ; additionnée de la solution de chlorure de sodium à 10 p. 100 ; mêmes signes, mais pas de cris, dyspnée moindre ; meurt dans le coma après quelques secousses, au moment où il a reçu 110cm^3 d'urine.

Toxicité : 73cm^3 33 par kilogr.

Soit 57cm^3 33 de plus que dans la première expérience.

Autopsie : Pas de coagulation intra-cardiaque.

II. — *Streptococcie*, frissons, fièvre à grandes oscillations, rhumatisme pseudo-infectieux, plaques érysipélateuses sur les membres inférieurs.

Mort au bout de douze jours.

On recueille le 7^e jour de la maladie, pendant vingt-quatre heures, 800^{cm3} d'une urine acide, contenant 1 gr. d'albumine par litre; densité 1012.

Exp. 1. — Lapin 1660. Dès le 10^e ^{cm3}, myosis, dyspnée, mouvements respiratoires de moins en moins étendus, puis polyurie, refroidissement.

A 70 ^{cm3}, contractions fibrillaires des muscles fessiers et lombaires, mâchonnement, salivation.

Mort à 105^{cm3}, grande crise convulsive avec opisthotonos, exorbitisme.

Toxicité : 63^{cm3}24.

Exp. 2. — Même urine, additionnée de la solution de chlorure de sodium à 10 p. 100.

Lapin 1600; mêmes phénomènes, mais les contractions fibrillaires, le mâchonnement et la salivation n'apparaissent qu'à 110^{cm3} d'urine.

Mort à 195^{cm3} après deux crises convulsives se succédant immédiatement.

Toxicité : 121^{cm3} 87 par kilogr.

Autopsie des 2 animaux : pas de coagulation intra-cardiaque, mais léger piqueté hémorragique du poumon dans le 1^{er} cas.

La différence de toxicité entre la première et la seconde expérience est ici de 58^{cm3} 63 par kilogr. de lapin.

III. — *Typhique*, forme grave. Quantité d'urine 1100 le 11^e jour de la maladie : acide, non albumineuse, mais riche en phosphates. D. 1022.

Exp 1. — Lapin 2 kilogr. Dès le début, myosis, dyspnée, hypothermie (36°,5), polyurie, somnolence qui dégénère en coma.

Mort à 120^{cm3} après quelques secousses, sans crise convulsive.

Toxicité : 60^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Lapin 1900. Même urine, modifiée. Mêmes phénomènes. Mort à 155^{cm3} d'urine.

Toxicité : 81^{cm3} 58.

Différence de toxicité entre les deux expériences, 21^{cm3} 58.

Autopsie des deux lapins : pas de caillots intracardiaques, pas d'hémorragie pulmonaire.

IV. — *Choléra nostras*; refroidissement, cyanose, perte d'élasticité de la peau, température oscillant autour de 36. Selles nombreuses, riziformes. Malade guérit après 5 jours, sans grande réaction.

Quantité d'urine pendant la période d'état est de 5 à 600 gr. par jour, non albumineuses, acides, recueillies le 3^e jour, Q = 550 ^{cm3}, D = 1012.

Exp. 1. — Lapin 1200, myosis, dyspnée, refroidissement (36°).
A partir de 40cm^3 , dyspnée augmente, polyurie, secousses des membres.

Mort à 59cm^3 après une grande crise convulsive,

Toxicité : 49cm^3 16 par kilogr.

Autopsie : Caillot dans l'artère pulmonaire.

Exp. 2. — Lapin 1000. Même urine additionnée de NaCl. Mêmes signes, mais dyspnée moindre.

Meurt à 95cm^3 après deux grandes crises se succédant immédiatement.

Toxicité : 95cm^3 par kilogr.

Autopsie : Pas de caillot intracardiaque.

Différence entre les deux expériences, 45cm^3 84 par kilogr.

G. — NOURRISSONS NORMAUX

(Urines recueillies à l'aide de l'appareil de M. Marfan.)

Nos expériences ont porté sur deux nourrissons normaux.

I. — J..., âgé de 18 jours, poids 4 kg. 120, élevé au biberon.

Quantité d'urine de 24 heures = 285cm^3 . Acides. Densité 1007. Urée par litre = 7 gr. 045. Ni albumine, ni sucre, ni indican.

Exp. 1. — Lapin 1360. Dès le début de l'injection, mydriase, dyspnée, polyurie.

A partir du 15cm^3 , torpeur, Au 30cm^3 , quelques secousses musculaires; puis torpeur augmente; myosis apparaît et mort dans le coma à 73cm^3 .

Toxicité : 53cm^3 67 par kilogr.

Autopsie : Caillot dans le cœur droit.

Exp. 2. — Même urine, additionnée de NaCl.

Lapin 1420. Mêmes signes de début, mais à 95cm^3 , grande crise convulsive avec opisthotonos.

Nouvelle crise à 105. Crise et mort à 121cm^3 .

Toxicité : 85cm^3 15 par kilogr.

Autopsie : Pas de caillot intracardiaque.

Différence de la toxicité entre les deux expériences = 31cm^3 48 par kilogr.

II. — D..., âgé de 2 mois, élevé au biberon.

Quantité d'urines en 24 heures : 430cm^3 . Densité 1006. Acides; urée par litre : 4 gr. 651.

Ni sucre, ni albumine, ni indican.

Exp. 1. — Lapin 1900, mydriase d'abord ; au 50^{cm}³ myosis, puis quelques soubresauts, dyspnée, polyurie.

Mort dans le coma après quelques secousses des membres à 145^{cm}³.

Toxicité : 76^{cm}³ 32 par kilogr.

Exp. 2. — *Urines modifiées.*

Lapin 1850. Mêmes phénomènes.

Mort après une grande crise convulsive à 185^{cm}³.

Toxicité : 100^{cm}³ par kilogr.

Différence de toxicité entre les deux expériences : 23^{cm}³ 68 par kilogr.

Autopsie des deux animaux : pas de coagulation intracardiaque.

L'urine des nourrissons bien portants est donc peu toxique, elle tue comme celle de l'adulte, mais le myosis apparaît tardivement. Tous ces phénomènes ont été signalés par M. Charrin, au Congrès de Bordeaux (août 1895).

Macrycostas insiste aussi sur cette faible toxicité de l'urine des nouveau-nés. Elle tiendrait, d'après lui, à l'alimentation dépourvue de principes nocifs, au faible degré de fermentations intestinales par suite du régime alimentaire, à l'assimilation intense, et à l'absence de pigments dans les urines. Il ne semble pas résulter de nos expériences que ces urines soient moins toxiques que celles de l'adulte.

C'est seulement avec les urines additionnées de NaCl que nous avons obtenu des crises convulsives chez le lapin ; il est probable que cette modification, qui permet d'inoculer une quantité plus considérable d'urines, permet, en même temps, aux substances convulsivantes d'arriver au cerveau à dose suffisante pour l'impressionner,

D. — NOURRISSONS MALADES (*Gastro-entérites*).

Nous avons choisi pour ces expériences des urines de nouveau-nés atteints de gastro-entérite aiguë. L'hypertoxicité urinaire constante dans cette affection doit tenir aux résorptions toxiques qui se font au niveau de la muqueuse digestive. Les poisons ali-

mentaires et microbiens, absorbés par la veine porte et d'abord arrêtés par le foie entraînent bientôt la dégénérescence des cellules hépatiques, l'hypertoxicité urinaire en est la conséquence.

Cependant, les altérations rénales que nous avons rencontrées constamment, lorsque l'affection dure quelque temps, empêchent que l'élimination ne soit complète. Et c'est par la rétention de ces produits toxiques que l'on peut expliquer certains symptômes urémiques, dyspnée sine materia, convulsions, myosis, que l'on observe si fréquemment chez ces petits malades.

Nos expériences ont porté sur l'examen de *cinq urines* de nourrissons atteints de gastro-entérite aiguë ou subaiguë.

I. — G..., 22 jours, meurt en huit jours de gastro-entérite aiguë (selles mélangées, vomissements) convulsions et hypothermie pendant la maladie (température entre 36 et 37°). Poids de l'enfant : 1,500 gr.

Urines recueillies la veille et le jour de la mort = 125^{cm3}. Neutres, troubles. Densité : 1010. Ne contiennent pas d'albumine vraie, mais des protéoses mises en évidence par la réaction du biuret. Ni sucre, ni pigments, ni indican. Urée = 1 gr. 50 par litre.

Exp. 1. — Lapin 1500. Dès le début, mydriase, dyspnée, puis hypothermie (36,5). Au 27° ^{cm3}, myosis et crises subintrantes peu intenses, sans grand accès.

Mort à 35^{cm3}.

Toxicité : 23^{cm3} 33 par kilogr.

Autopsie : Coagulations intra-cardiaques.

Exp. 2. — Même urine, modifiée par adjonction de Na Cl.

Lapin 1570. Symptomatologie absolument semblable, mais convulsions n'apparaissent qu'à 30^{cm3}. — Mort avec grand accès à 50^{cm3}.

Toxicité : 31^{cm3} 84 par kilogr.

Autopsie : Pas de coagulations intracardiaques.

Différence entre les deux expériences = 8^{cm3} 51.

II. — R..., meurt à l'âge de 2 mois d'une gastro-entérite ayant évolué en quatorze jours en deux poussées : la première de cinq jours et la seconde de sept. La température a oscillé entre 38 et 39°. (*Vomissements, selles mélangées.*)

L'enfant pèse 2750, au moment où l'on recueille les urines le 2° et le 3° jour de la seconde poussée, cinq jours avant la mort.

Quantité d'urines en quarante-huit heures = 85cm^3 . Acides. Densité : 1015. Albumine : 2 gr. par litre. Protéoses (recherche par chlorure de sodium et le biuret). Indican très apparent. Ni pigments, ni sucre. Urée = 3 gr. 202 par litre.

Exp. 1. — Lapin 2140.

Dès le début, myosis, dyspnée, puis polyurie.

A partir du 20^{e}cm^3 , secousses des pattes et de la région lombaire. Salivation.

Mort avec grande crise convulsive à 30cm^3 .

Toxicité : 13cm^3 88 par kilogr.

Exp. 2. — Même urine modifiée par NaCl.

Lapin 1900. Mêmes signes, mais la mort est précédée de deux grandes crises convulsives.

L'animal a reçu 38cm^3 d'urine.

Toxicité : 20cm^3 par kilog.

Différence entre les deux expériences : 6cm^3 12.

Aucune coagulation du cœur droit ou de l'artère pulmonaire dans les deux expériences.

III. — D..., meurt âgé de 1 mois, au 8^e jour d'une gastro-entérite aiguë (vomissements, selles vertes).

Température oscillant entre 38 et 40°. Convulsions et dyspnée, les deux derniers jours. L'autopsie ne révèle aucune lésion pulmonaire pouvant expliquer la dyspnée. Poids de l'enfant 3200. Urines recueillies l'avant-veille de la mort.

Quantité en vingt-quatre heures : 120cm^3 , troubles, verdâtres, neutres. Densité : 1028. Urée : 5 gr. 764 par litre. Albumine, traces. Indican en grande quantité. Ni sucre, ni pigments.

Exp. — Lapin 1710.

Dès le début, dyspnée, myosis, polyurie ; à partir de 10cm^3 , secousses et contractions fibrillaires des muscles des fesses et des lombes.

L'animal meurt après avoir reçu 18cm^3 ; grande crise convulsive avec opisthotonos et exorbitisme.

Toxicité : 10cm^3 52 par kilogr.

Autopsie : Pas de coagulation intracardiaque.

Un accident nous a empêché d'inoculer ces urines additionnées de NaCl.

IV. — R..., âgé de 2 mois, atteint d'une entérite aiguë (selles mélan-

gées) qui guérit après neuf jours. Température oscille entre 36,5 et 37°. Urines des 9^e et 10^e jours = 120^{cm3}. Poids de l'enfant 3100.

Urines acides, claires. Densité 1012. Urée : 2 gr. 562 par litre.

Ni albumine, ni sucre. Indican et pigments biliaires, sans urobiline.

Exp. 1. — Lapin 1700. Myosis dès le début, dyspnée, polyurie, refroidissement (36°). A 25^{cm3} quelques secousses convulsives. Grande crise mortelle à 32^{cm3} d'urine,

Toxicité : 19^{cm3} par kilogr.

Autopsie : Petit coagulum dans le cœur droit et l'artère pulmonaire, piqueté hémorrhagique des poumons.

Exp. 2. — Même urine modifiée par NaCl.

Lapin 1760. Mêmes signes, mais dyspnée moindre et séries de convulsions à partir de 40^{cm3}.

La mort succède à l'une d'elles ; l'animal a reçu 50^{cm3} d'urine.

Toxicité : 26^{cm3} par kilogr.

Autopsie : Pas de coagulation intracardiaque,

Différence entre la toxicité dans les deux expériences = 7^{cm3}.

V. — L..., âgé de 4 semaines, pèse 2100.

Meurt en onze jours d'une gastro-entérite (vomissements, selles mélangées) ; crises convulsives et hypothermie (36°) les deux derniers jours seulement.

Quantité d'urines recueillies, l'avant-veille et la veille de la mort = 140^{cm3}. Troubles verdâtres.

Acides. Densité 1018. Albumine 2 gr. par litre. Albumoses révélées par le chlorure de sodium et le biuret. Urée : 2 gr. 130 par litre.

Indican paraît très abondant. Pigments biliaires, mais pas d'urobiline.

Exp. 1. — Lapin 1600. Au début, mydriase. Au 10^e ^{cm3}, myosis, dyspnée. Au 15^e, sécrétion lacrymale, salivaire, polyurie, hypothermie (37°), mâchonnement.

Au 30^e, première crise convulsive.

Au 38^e, deuxième crise mortelle.

Toxicité : 23^{cm3} par kilogr.

Exp. 2. — Même urine, modifiée par addition de NaCl.

Lapin 1480. Mêmes signes, plus tardifs.

Une seule attaque convulsive tue à 47^{cm3}.

Toxicité : 31^{cm3} par kilogr.

Différence entre la toxicité dans les deux expériences = 8^{cm3}.

L'autopsie des deux animaux ne révèle pas de coagulation intracardiaque.

En prenant une moyenne de la toxicité de ces cinq urines de gastro-entérite, nous trouvons les chiffres suivants :

L'urine injectée sans modification tue à la dose de 18 cm^3 par kilogr.

L'urine modifiée par addition de NaCl tue à la dose de 24 cm^3 par kilogr.

Ces urines sont donc trois fois plus toxiques que les urines de nourrisson bien portant, et beaucoup plus toxiques que les urines des adultes normaux ou pathologiques.

Que pouvons-nous conclure des résultats des injections intra-veineuses d'urine? Cette méthode a permis de démontrer nettement la toxicité des urines, mais elle offre certaines causes d'erreurs, et tout d'abord la vitesse d'injection modifie cette toxicité; d'autre part, l'urine introduite dans le courant sanguin agit autrement que par la toxicité vraie. Et en effet sur 25 urines injectées lentement, après neutralisation, et portées à la température de l'animal expérimenté; nous avons trouvé *onze* fois des lésions plus ou moins marquées (coagulations intracardiaques, piqueté hémorrhagique du poumon) (1).

Il y a donc une nocivité qui semble augmenter la toxicité vraie et qu'il faut en distraire. Nous avons pensé, nous basant sur des travaux récents sur l'isotonie, que la différence de concentration moléculaire du liquide mis en présence du sérum était pour une grande part dans ces accidents, aussi avons-nous entrepris des expériences comparatives avec des urines normales et des urines rendues isotoniques au sérum de lapin, c'est-à-dire coagulant à $-0^{\circ}59$. Les résultats ont été inconstants et l'osmonocivité n'augmente pas sensiblement la toxicité vraie d'une urine. D'autre part, sur 12 urines isotoniques essayées, 5 fois nous avons obtenu des altérations mécaniques, telles que coagulations intracardiaques et hémorrhagie pulmonaire.

(1) Il serait intéressant de voir les lésions microscopiques des parenchymes qui doivent exister dans certains cas où elles ne sont pas apparentes; il est fort probable que l'on trouverait des altérations capillaires, cellulaires, etc.

Ce sont donc ces accidents urocoagulants qu'il faut éviter pour avoir une toxicité vraie; ils apparaissent même avec des urines isotoniques, et c'est pourquoi, nous avons injecté au lapin, comparativement, des urines sans modification, et les mêmes urines additionnées d'une faible quantité inoffensive d'une solution de chlorure de sodium, sel anticoagulant; sur 12 urines essayées dans ces conditions, nous n'avons jamais remarqué de coagulation ou d'hémorragies pulmonaires, tandis que 6 fois des animaux témoins en présentaient.

Six urines d'adultes normaux et pathologiques dont la toxicité apparente est en moyenne de 72 cm^3 par kilogr. donnent une toxicité vraie, en moyenne de 114 cm^3 par kilogr. après addition de sel anticoagulant.

La toxicité apparente des urines de gastro-entérites aiguës de nourrissons est très élevée, 18 cm^3 par kilogr. en moyenne; ces mêmes urines, modifiées par le NaCl tuent à 27 cm^3 seulement.

La nocivité urocoagulante est donc en conséquence de 42 cm^3 dans le premier cas et de 9 cm^3 dans le second.

Cette méthode met nettement en évidence la toxicité intraveineuse des urines, avec la symptomatologie signalée par M. Bouchard; deux faits nous paraissent intéressants à signaler, c'est d'une part la dyspnée, qui est moindre, et d'autre part les crises convulsives qui sont souvent plus intenses et plus nombreuses. L'absence de lésions mécaniques peut expliquer le premier phénomène; quant au second, il doit tenir à la plus grande quantité de poison injecté. On apprécie donc, ainsi, seuls les effets physiologiques des poisons urinaires sur les centres nerveux, ou leur toxicité vraie dénuée de toute nocivité.

DEUXIÈME PARTIE

Les poisons du sérum et des urines, d'après les symptômes qu'ils produisent en injection intraveineuse, ont une affinité toute particulière pour le système nerveux central. Mais avant de gagner la cellule nerveuse, ils diffusent dans les tissus qui les retiennent ou les transforment en partie.

M. Roux et Borrel ont montré que certains alcaloïdes et certaines toxines produisaient des effets variables, suivant qu'on les injectait comparativement dans la substance cérébrale ou dans le courant sanguin. La toxicité, dans la première expérience, était accrue et, d'autre part, la toxine tétanique par exemple amenait un tétanos cérébral très différent du tétanos obtenu par injection intraveineuse ou sous-cutanée. Il était intéressant de voir s'il en était de même en employant du sérum et de l'urine. D'après ces auteurs, l'expérience en elle-même est absolument inoffensive. En injectant lentement, avec une aiguille fine, dans le cerveau d'un cobaye ou d'un lapin, $1/4$ de cm^3 d'eau stérilisée ou de solution physiologique, l'animal ne s'en trouve nullement incommodé. Par fractions de $1/5$ de cm^3 inoculées tous les quarts d'heure, nous avons même fait pénétrer, dans le cerveau du cobaye $1/2$ cm^3 et dans celui du lapin $3/4$ ou même 1 cm^3 de ces liquides dénués de toxicité.

Pour étudier les effets des urines et sérums sur la cellule cérébrale, nous avons suivi la méthode Roux-Borrel. Au moyen d'un foret, un petit trou est pratiqué dans les os du crâne ; un curseur limite la pénétration et évite la blessure de la dure-mère. On enfonce alors l'aiguille de la seringue en pleine substance cérébrale,

à une profondeur de $1/2^{\text{cm}}$ environ réglée par un arrêt et on injecte doucement le liquide dont on veut essayer la toxicité, sérum ou urine. Nous avons, chez tous les animaux expérimentés, trépané dans la même région, afin d'avoir des résultats comparables. L'injection a été pratiquée au niveau de la partie moyennée de la suture longitudinale, un peu en avant de la ligne bi-auriculaire, à quelques millimètres de la ligne médiane, pour éviter la blessure du sinus (1).

(1) Nous avons toujours opéré sur des cobayes pesant en moyenne 500 grammes afin d'avoir des résultats comparables.

CHAPITRE PREMIER

Toxicité intracérébrale des sérums.

Nous avons recherché la toxicité intracérébrale de sérums humains, normaux et pathologiques et de sérums d'animaux. Tous ont été expérimentés sur le cobaye et le lapin de douze à quinze heures après la prise de sang.

Ces sérums ne contenaient pas, en général, d'hémoglobine ; du reste, les cas où ils étaient colorés sont signalés dans nos observations.

§ 1. — Sérums humains normaux.

Douze *sérums normaux* ont été expérimentés sur le cobaye et le lapin.

Un de ces sérums tue le cobaye à la dose de $1/10$ de cm^3 , en douze heures, et est déjà convulsivant à la dose de $1/40^{\text{e}}$ de cm^3 (il appartient à un arthritique migraineux et n'est donc pas normal).

Trois autres tuent après inoculation de $1/4$ de cm^3 en huit à douze heures, et produisent des convulsions après inoculations de $1/6^{\text{e}}$ et de $1/8^{\text{e}}$ de cm^3 .

Les huit sérums qui ne tuent pas le cobaye sont très convulsivants à la dose de $1/4$ de cm^3 et produisent des secousses des pattes après inoculation de $1/6$ de cm^3 .

Aucun de ces sérums ne s'est montré toxique pour le lapin, même à la dose de $1/2$ cm^3 inoculé en 2 fois à $1/4$ d'heure d'intervalle.

Les crises convulsives apparaissent, en général, chez le cobaye, de une à dix minutes après l'inoculation ; elles sont précédées de soubresauts ; leur précocité et leur intensité sont en rapport avec la dose injectée et la toxicité du sérum ; elles revêtent toujours à peu près le même caractère, quel que soit le sérum inoculé. Elles consistent en secousses cloniques des muscles des pattes et des lèvres, en mouvements de

mastication, en nystagmus; elles siègent rarement sur les muscles des lombes et de la nuque. Elles sont séparées par des intervalles d'état subcomateux avec hyperesthésie, il n'y a que peu de dyspnée. Quand l'animal doit mourir, les convulsions deviennent de moins en moins nombreuses et le coma s'installe définitivement jusqu'à la mort. Si le sérum est très toxique, une hémorrhagie nasale apparaît au moment de la mort.

Le sérum d'un même individu recueilli à quelques jours d'intervalle semble présenter toujours la même toxicité.

En somme, le sérum d'homme normal est toujours convulsivant pour le cobaye après injection intracérébrale de $1/4$ de cm^3 ; il tue à cette dose 3 fois; et à la dose de $1/10^{\text{e}}$ de cm^3 une fois (sérum de migraineux) sur douze sérums expérimentés. La même méthode d'expérimentation montre qu'il est inoffensif chez un animal peu différent du cobaye : le lapin. Nous n'avons noté dans le cours de nos expériences, ni l'hyperthermie, ni les variations de la pupille, troubles signalés dans l'injection intraveineuse du sérum humain.

§ 2. — Sérums humains pathologiques.

Nous basant sur ces données fournies par le sérum normal, nous avons recherché la toxicité intracérébrale de 62 sérums pathologiques appartenant à des malades atteints d'affections diverses aiguës ou chroniques. L'inoculation intracérébrale a déterminé à peu près la même symptomatologie qu'avec des sérums normaux, mais à des doses en général différentes en plus ou moins. Voici comment nous procédons : nous commençons toujours par l'injection de $1/4$ de cm^3 , dose parfois mortelle avec un sérum normal, puis nous cherchons la dose mortelle minima et la dose minima produisant des accidents. Si les doses injectées ne sont pas suivies d'effets, un quart d'heure après nous ajoutons une nouvelle quantité de liquide. Si au contraire la toxicité du sérum dépasse $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 (limite des divisions de la seringue de Pravaz), nous le diluons avec du sérum physiologique à 10 p. 1000, en proportion donnée et nous injectons la dilution.

Nous avons classé les sérums expérimentés en plusieurs catégories :

La PREMIÈRE CATÉGORIE se rapporte aux affections du système nerveux :

Épilepsie ;
Hystérie ;
Goitre exophtalmique ;
Chorée chronique ;
Maladie de Parkinson ;
Tétanie.

Épilepsie. — *Six sérums d'épileptiques ont été essayés ; le sang a été recueilli les jours d'accès.*

Cinq tuaient le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 en huit à douze heures, et donnaient des convulsions après injection de $1/10^{\circ}$ et même de $1/20^{\circ}$ de cm^3 dans deux cas.

L'un deux tuait le cobaye en douze heures après inoculation intracérébrale de $1/40^{\circ}$ de cm^3 . Il appartenait à un épileptique en état de mal, dont la température atteignait 42° ; la prise de sang avait été faite le jour de la mort.

Enfin le sixième sérum expérimenté, bien qu'appartenant à un épileptique à grandes crises, ne produisait que quelques légères convulsions à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Les cinq sérums qui amenaient la mort du cobaye après inoculation intracérébrale de $1/4$ de cm^3 se sont montrés absolument inoffensifs chez le lapin à la dose de $1/2\text{cm}^3$.

Il semble donc que le sérum d'épileptiques soit plus toxique pour le cerveau du cobaye que le sérum normal. En injection intraveineuse, Mairet et Vires ont remarqué son hypotoxicité (18cm^3 5 au lieu de 15cm^3 , quantité de sérum normal qui, d'après Mairet et Bosc, entraîne la mort par kilogr. d'animal). Cette opinion est contraire à celle de Chevalier, Massion, Chiaruthini et Cololéan qui ont démontré l'hypertoxicité du sérum d'épileptique.

Hystérie. — Nos expériences ont porté sur le sérum de quatre malades atteints de grandes crises quotidiennes d'hystérie.

Le sang a été recueilli en dehors des crises.

L'un de ces sérums tue le cobaye après inoculation intracérébrale de $1/6$ de cm^3 .

Un autre tue le cobaye après injection d'une dose de $1/4$ de cm^3 .

Un troisième tue le cobaye au $1/4$ de cm^3 .

Enfin, un quatrième n'amène pas la mort à cette dose, malgré une série de crises convulsives.

Les trois premiers sérums provoquent des crises convulsives après l'inoculation de $1/20^e$ de cm^3 , mais l'animal se rétablit après quelques heures.

Les deux premiers sérums inoculés chez le lapin à la dose de $1/2$ de cm^3 se sont montrés sans résultats.

Les crises convulsives provoquées par le sérum d'hystérique, comme celles, du reste, qui résultent de l'inoculation du sérum d'épileptique, sont beaucoup plus violentes que lorsque l'on emploie un sérum normal. Elles succèdent de plus à une période d'excitation qui pour un même sérum est d'autant plus courte et d'autant plus forte, que la dose inoculée a été plus considérable. Le sérum des hystériques et des épileptiques, recueilli entre des accès quotidiens présente donc une toxicité intracérébrale supérieure à celle du sérum normal ; mais rien, d'après nos expériences, ne permet de distinguer le sérum de ces deux névroses.

A propos de cette toxicité intracérébrale des névroses à accès paroxystiques, nous devons rappeler que Chiaruttini a isolé, dans le sang de ces malades, des alcaloïdes qui produisent des troubles respiratoires, de la tachycardie, de la polyurie, des contractions intestinales, et entraînent la mort de l'animal expérimenté au milieu des convulsions.

Goitre exophtalmique. — Nous avons expérimenté le sérum de deux malades atteints de cette affection.

L'un d'eux tue le cobaye après inoculation d'une dose de $1/5$ de cm^3 , et l'autre après injection de $1/6$ de cm^3 .

Les cobayes meurent en douze à seize heures ; ces sérums sont peu convulsivants ; après une crise convulsive, suivant de près l'inoculation, l'animal reste dans un état de torpeur, puis de coma entrecoupé de temps à autre par quelques secousses des pattes. Cet état persiste jusqu'à la mort.

Ces sérums sont inoffensifs pour le lapin à la dose de $1/2$ cm^3 .

Chorée chronique. — Ce sérum d'une chorée chronique tuait le cobaye après inoculation de $1/3$ de cm^3 et donnait des convulsions à la dose de $1/6$ de cm^3 .

Paralysie agitante. — Le sérum d'un malade atteint de cette affection n'est pas toxique pour le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 , il ne donne que quelques secousses.

Tétanie. — Un sérum expérimenté tue le cobaye après inoculation de $1/10^e$ de cm^3 en moins de 12 heures.

Très convulsivant au $1/20^e$, mais permet survie.

La DEUXIÈME CATÉGORIE comprend les sérums dans les intoxications par le plomb et la morphine.

Saturnisme. — Le sérum d'un malade a été recueilli au moment d'une colique saturnine.

Ce sérum tue le cobaye à la dose de $1/6$ de cm^3 en moins de douze heures.

Donne des convulsions au $1/20^e$ de cm^3 , mais l'animal se rétablit.

Le lapin ne réagit pas à l'inoculation de $1/2$ cm^3 .

Morphinisme. — Le sérum de trois malades a été expérimenté.

Deux malades ataxiques recevaient par jour quatre centigrammes de morphine. Leur sérum n'était pas toxique pour le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Le troisième sérum essayé appartenait à une morphinomane prenant par jour 0 gr. 60 à 0 gr. 80 centigr. de morphine en injection sous-cutanée.

Celui-ci tue le cobaye en douze heures, après inoculation intracérébrale de $1/10^e$ de cm^3 et donne de fortes crises convulsives à la dose de $1/20^e$ de cm^3 .

De plus, il produit des phénomènes convulsifs chez le lapin ou $1/4$ de cm^3 , et tue cet animal en douze heures à la dose de $1/2$ cm^3 . Le coma succède alors aux phénomènes convulsifs de début.

Notre TROISIÈME CATÉGORIE comprend l'étude des sérums dans les affections chroniques, du foie, de l'estomac, les diabètes et un cas de myxœdème.

Cancer de l'estomac ;

Cirrheses alcooliques, atrophique et hypertrophique ;

Diabète arthritique ;

Diabète pancréatique ;

Diabète nerveux ;

Myxœdème.

Cancer de l'estomac. — *Deux sérums* de malades cachectiques ont été expérimentés : le premier, un mois, et le second, seize jours avant la mort.

Le premier sérum est inoffensif pour le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Le second produit seulement quelques crises convulsives après inoculation de cette même quantité.

Nous pouvons donc conclure que le sérum dans le cancer de l'estomac, à une période avancée de la maladie, est peu ou pas toxique en injection intracérébrale.

L'injection intraveineuse a donné un résultat très différent à Castellino, qui trouve dans cette affection une toxicité double de la normale.

Cirrhoses alcooliques. — *a) CIRRHOSE ATROPHIQUE.* — En injection intracérébrale, un sérum de cirrhose atrophique, recueilli quinze jours avant la mort, ne tue pas le cobaye après injection d'une dose de $1/4$ de cm^3 ; l'animal présente seulement, après quelques secousses des membres, une grande crise convulsive et se rétablit après une demi-heure.

Par la méthode des injections intraveineuses, Roger et Castellino n'ont pas trouvé que la toxicité du sérum fût augmentée dans cette affection, même à la période de coma hépatique.

b) CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE. — Le sérum d'un malade atteint de cette affection et recueilli deux jours avant la mort, tue le cobaye au $1/4$ de cm^3 en onze heures. Une seule grande crise convulsive succède immédiatement à l'inoculation, puis s'installe le coma, entrecoupé de secousses des pattes. Une dose de $1/6^e$ de cm^3 produit alternativement des phénomènes d'excitation et de dépression; l'animal se rétablit en deux heures. Ce sérum est inoffensif pour le lapin, inoculé à la dose de $1/2$ cm^3 .

Diabète. — Nos expériences ont porté sur le sérum de quatre diabétiques dont deux arthritiques éliminaient : le premier 60 gr. et le second 80 gr. de sucre en vingt-quatre heures, le troisième, pancréatique, éliminant de 500 à 600 gr. de sucre quotidiennement; enfin le quatrième, nerveux, éliminait 1200 gr. de sucre par jour; le malade était subcomateux (odeur d'acétone de l'haleine, réaction de Gerhard).

Le sérum du premier diabète arthritique tue le cobaye en vingt-quatre heures, après inoculation d'une dose de $1/10^e$ de cm^3 .

Au $1/20^e$ de cm^3 , l'animal ne présente que quelques secousses, puis reste somnolent durant deux heures. Il se montre inoffensif chez le lapin même à la dose de $1/2$ cm^3 .

Le sérum du second diabète arthritique n'est pas mortel à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Le sérum du diabète pancréatique tue le cobaye en quarante-huit heures, après une inoculation de $1/4$ de cm^3 , et donne quelques secousses, puis de la somnolence, au $1/10$ de cm^3 .

Le sérum du diabétique en imminence de coma tue le cobaye au $1/20$ de cm^3 en six heures et au $1/10^e$ en deux heures ; coma entrecoupé de rares secousses ; somnolence au $1/50$ de cm^3 . Quelques jours après la maladie s'améliora, et la toxicité du sérum fut de nouveau essayée ; il ne tuait plus qu'au $1/6$ de cm^3 et les jours suivants au $1/4$, en quatre à six heures. (Malade dont les urines ne sont pas mortelles au $1/2$ cm^3 .)

Le sérum de ces quatre diabétiques a déterminé chez le cobaye des phénomènes semblables. On voyait apparaître, quelques minutes après l'inoculation, des secousses ou une crise convulsive, puis l'animal devenait somnolent ; si la dose était plus forte, le coma s'établissait et durait jusqu'à la mort, sans interruption pendant un ou deux jours.

Cet état de somnolence et de coma de longue durée et ininterrompu méritent d'être notés.

Trois de ces sérums ont été essayés à plusieurs reprises différentes, et les mêmes phénomènes ont réapparu. L'inoculation du sérum de diabète pancréatique, faite au lapin à la dose de $1^{cm^3} 1/4$ par fractions dans le cerveau et dans le foie, n'a pas rendu l'animal glycosurique, et n'a pas déterminé de phénomène toxique.

Myxœdème traité. — Le sérum d'un *malade* entraîne la mort du cobaye en douze heures, après inoculation d'une dose de $1/4$ de cm^3 .

L'inoculation de $1/10^e$ de cm^3 donne quelques secousses convulsives.

La QUATRIÈME CATÉGORIE comprend l'étude des *sérums de fébricitants* (maladies aiguës).

Pneumonie. — Deux sérums ont été expérimentés en pleine période d'état, le 3^e et 4^e jour de la maladie.

Ils se sont montrés dénués de toute toxicité, inoculés au cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Chez l'un des malades, du sang a été repris le jour de la défervescence :

Le sérum tuait le cobaye en douze heures, après inoculation de $1/10^e$ de cm^3 et produisait de fortes convulsions au $1/20^e$ de cm^3 .

Rummo et Bordoni ont montré que le sérum de pneumonique, pris au moment de la défervescence tue par injection intraveineuse à la dose de 1cm^3 par kilogr.

Pleurésie sérofibrineuse aiguë. — Ce sérum donne quelques convulsions immédiates à la dose de $1/4$ de cm^3 , mais l'animal se rétablit en deux heures.

Tuberculose aiguë. — *Deux sérums* ont été expérimentés.

Tous deux tuent le cobaye par inoculation de $1/4$ de cm^3 , après une série de crises convulsives intenses. Tous deux donnent au $1/20^e$ de cm^3 et l'un d'eux au $1/30^e$ des crises convulsives avec nystagmus vertical et dyspnée ; après une demi-heure, l'animal présente des phénomènes parétiques des membres ; il est rétabli au bout de deux heures.

Les urines de l'un de ces malades ont été inoculées dans les veines d'un lapin (V. page 32) ; elles tuent à la dose de 16cm^3 par kilogr. sans modification et à la dose de $73, 33\text{cm}^3$ par kilogr. après addition de NaCl.

Tuberculose chronique (3^e période — fièvre hectique) —

Un sérum recueilli le jour de la mort.

Très convulsivant, tue le cobaye en douze heures après inoculation de $1/10^e$ de cm^3 .

Convulsions à la dose de $1/20^e$ et $1/30^e$ de cm^3 .

Erysipèle de la face. — *Deux sérums* ont été examinés en pleine période d'état, le 2^e et 3^e jour de la maladie.

Température du premier malade 40^0 , du deuxième 40^0 2.

L'un d'eux tue le cobaye après inoculation d'une dose de $1/4$ de cm^3 en douze heures.

Le second tue à la dose de $1/5^e$ de cm^3 dans le même temps.

Convulsions au $1/6^e$ et au $1/8^e$ de cm^3 .

Streptococcie. — Malade dont l'urine en injection intraveineuse, tue le lapin à la dose de $63,24$ par kilogr. ; toxicité vraie = 121.87 . (V. p. 33.)

Le sérum recueilli le même jour que l'urine produit des convulsions chez le cobaye à la dose de $1/4$ et $1/6$ de cm^3 , mais n'entraîne pas la mort.

Scarlatine. — *Deux sérums* ont été expérimentés.

Le premier, recueilli le 2^e jour de l'éruption ne produit que quelques soubresauts, après inoculation au cobaye de $1/4$ de cm^3 .

Le second, recueilli trois jours après le début de l'éruption, tue le cobaye en dix-huit heures, après inoculation de $1/4$ de cm^3 .

Il produit quelques crises convulsives au $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 .

Ictère catarrhal. (Bilirubine, pas d'urobiline.) — *1^{er} malade* 2^e jour de la maladie ; temp. $38^{\circ} 8$) ; sérum tue le cobaye à la dose de $1/5^{\text{e}}$ de cm^3 , en vingt-quatre heures.

Produits des soubresauts et des phénomènes d'excitation au $1/10^{\text{e}}$ et même au $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 .

2^e malade (7^e jour de la maladie ; temp. normale) ; sérum tue le cobaye au $1/4$ en six heures, convulsions au $1/10^{\text{e}}$.

Goutte aiguë. — *Un malade* dont les urines tuent le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 en injection intracérébrale.

Le sérum, expérimenté le même jour, tue le cobaye après inoculation de $1/10^{\text{e}}$ de cm^3 , avec les symptômes suivants : crises convulsives suivant immédiatement l'injection, avec hyperesthésie et dyspnée très intense, puis parésie et torpeur, entrecoupée de secousses des pattes. Mort en moins de douze heures.

Convulsivant à la dose de $1/30^{\text{e}}$ de cm^3 .

Inoffensif pour le lapin à la dose de $1/2$ cm^3 .

Fièvre typhoïde. — Nous avons étudié la toxicité intracérébrale du sérum de *deux typhiques*, à la période d'état.

Le sérum du premier malade, recueilli le douzième jour de l'infection, tue le cobaye en douze heures, après inoculation de $1/8^{\text{e}}$ de cm^3 .

Convulsions au $1/20^{\text{e}}$.

Le deuxième sérum appartenait à un malade atteint d'une forme hyper-toxique ; il fut recueilli la veille de la mort ; il tuait en quinze heures après inoculation de $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 ; l'animal, à cette dose, était pris de somnolence sans convulsions, quelques minutes après l'inoculation, et la mort survenait dans le coma.

À la dose de $1/40^{\text{e}}$ de cm^3 , l'animal restait somnolent pendant cinq heures, puis se rétablissait peu à peu.

(L'urine de ce malade prise le même jour tue le cobaye à la dose de $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 .)

La toxicité intraveineuse du sérum dans cette affection a été étudiée par Rummo et Bordoni qui sont arrivés aux résultats suivants :

Toxicité normale (10^{cm^3} par kilogr.) pendant la première semaine.

Toxicité énorme (2 et même 1^{cm^3} par kilogr.) pendant la deuxième semaine.

Toxicité normale pendant le troisième septénaire.

Syphilis. — *Deux sérums* de syphilitiques ont été recueillis en pleine éruption de roséole.

Ces sérums se sont montrés très convulsivants pour le cobaye.

L'un d'eux tuait après inoculation de $1/8^{\circ}$ de cm^3 , et l'autre après inoculation de $1/10^{\circ}$; ils donnaient tous deux des convulsions au $1/30^{\circ}$.

Le premier, seul essayé chez le lapin, s'est montré inoffensif à la dose de $1/2^{\circ}$ cm^3 .

La CINQUIÈME CATÉGORIE comprend l'étude du sérum dans :

L'asystolie ;

Les néphrites avec ou sans urémie ;

L'éclampsie.

Asystolie. — *Un asystolique* dont les urines ne tuaient le cobaye par injection intracérébrale qu'à la dose de $1/2^{\circ}$ cm^3 après douze heures, a fourni un sérum qui s'est ainsi comporté vis-à-vis du cobaye.

Ce sérum entraîne la mort à la dose de $1/8^{\circ}$ de cm^3 en vingt-quatre heures : les accidents comateux prédominent sur les phénomènes convulsifs.

Une dose de $1/20^{\circ}$ de cm^3 provoque de la somnolence et de la torpeur, et l'animal se rétablit après cinq heures.

Néphrites. — Le sérum d'un malade atteint de néphrite hémorragique sans urémie, tue le cobaye au $1/2^{\circ}$ cm^3 en huit heures ; au $1/4$, peu convulsivant. (Quantité d'urine en vingt-quatre heures = 350^{cm^3} tuant au $1/20^{\circ}$ en deux heures, convulsivante au $1/50^{\circ}$.)

Onze sérums de brightiques présentant les signes de petite urémie et une fois de grande urémie nous ont donné les résultats suivants :

Cinq de ces sérums provoquent des convulsions chez le cobaye, après inoculation de $1/4$ de cm^3 , mais n'entraînent pas la mort.

Trois autres tuent le cobaye en douze à dix-huit heures après l'inoculation intracérébrale de la même dose, et donnent des convulsions au $1/6^{\circ}$ de cm^3 .

Trois artérioscléreux avec néphrite interstitielle et poussée albuminurique, sans signes de grande urémie nous ont fourni des sérums très toxiques.

Deux tuaient le cobaye en vingt-quatre heures, après inoculation intracé-

rébrale de 140^e de cm^3 et étaient inoffensifs pour le lapin à la dose de 1/2 cm^3 , le troisième tuait le cobaye au 1/20^e de cm^3 en douze heures. (L'urine de ces trois malades ne tuait pas au 1/4 de cm^3).

Il est vrai que le sérum de 2 malades atteints de *néphrite chronique*, et recueilli la veille de la mort survenue par urémie convulsive, injecté dans le cerveau du cobaye ne provoquait que quelques convulsions à la dose 1/4 de cm^3 sans entraîner la mort.

Le sérum d'un malade atteint d'une *anurie réflexe* (?) datant de huit jours sans aucun phénomène urémique ne tue pas au 1/3 de cm^3 et donne quelques convulsions au 1/6. Les urines (80 cm^3 le 8^e jour) tuent le cobaye 1/4 de cm^3 en trois heures et sont convulsivantes au 1/8 de cm^3 .

Éclampsie. — Nous avons expérimenté le sérum de deux *éclamptiques*; l'une de ces malades avait eu une crise le matin de la prise de sang, et l'autre était en plein coma avec crises subintrantes.

Les sérums de ces deux malades sont identiques dans leurs effets. Dans les deux cas, très faible toxicité. Ils ne tuent pas le cobaye après inoculation d'une dose de 1/4 de cm^3 , mais provoquent des convulsions; ils donnent des soubresauts, puis de la somnolence même à la dose de 1/20^e de cm^3 .

Ils ne produisent aucun trouble chez le lapin, même après inoculation de 3/4 de cm^3 en trois fois.

L'urine de ces malades n'entraînait pas la mort du cobaye, injectée à la dose de 1/4 de cm^3 ; elle était très albumineuse.

Ces variations dans la toxicité intracérébrale du sérum des *éclamptiques* et des malades atteints de *néphrites* sont à rapprocher de celles qu'ont données les injections intraveineuses.

C'est surtout le sérum des *éclamptiques* qui a attiré l'attention des expérimentateurs.

Tarnier et Chambrelent, puis Massion, en recherchant la toxicité éloignée, c'est à-dire la dose minima suffisante pour tuer 1 kilogr. de lapin ont trouvé que cette dose était de 2 à 10 cm^3 , et qu'elle diminuait en raison directe de la gravité de la maladie.

Mais, d'autre part, Rummo et Bordoni, Charrin, Leclainche et Rémond, Baylac, Guinard et Dumarest ont déterminé la toxicité mortelle immédiate de ce sérum et ont presque toujours dû en injecter une dose supérieure à 20 cm^3 par kilogr. de lapin.

L'injection intracérébrale de sérum éclamptique vient nous montrer combien ce sérum est peu toxique. Quant aux sérums des urémiques, presque tous les expérimentateurs ont remarqué leur hypertoxicité intraveineuse. La technique des injections intracérébrales montre que leur toxicité ne dépasse pas celle des sérums normaux.

§ 3. — Sérums d'animaux.

Le sérum de *trois cobayes*, d'une chèvre, d'un cheval et de deux ânes, s'est montré absolument inoffensif en injection intracérébrale pour le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 et pour le lapin à la dose de $1/2$ cm^3 .

Le sérum d'un âne qui contenait un peu d'hémoglobine dissoute, a produit chez le cobaye quelques crises convulsives après inoculation d'une dose de $1/4$ de cm^3 .

(Nous avons observé plusieurs fois cette hypertoxicité du sérum coloré par l'hémoglobine. Ce fait concorde bien avec l'opinion de Naunyn, Schiffer et Hogges).

Les sérums *antidiphthérique*, *antitétanique* et *antistreptococcique* délivrés par l'Institut Pasteur, sont dénués de toxicité pour le cobaye et le lapin au $1/4$ et au $1/2$ cm^3 .

Le sérum de *trois chiens* s'est montré convulsivant pour le cobaye à la dose du $1/4$ et même de $1/10$ de cm^3 .

Le sérum de *deux lapins* ne donnait que quelques secousses au cobaye après inoculation d'une dose de $1/4$ de cm^3 .

Ces deux sérums sont inoffensifs pour le lapin après inoculation de $1/2$ cm^3 .

Le sérum de *boeuf* tue le cobaye en cinq heures à $1/8$ de cm^3 ; il est très convulsivant, l'animal meurt avec hémorrhagie nasale.

Ce sérum produit des convulsions, même à la dose de $1/80^{\text{e}}$ de cm^3 .

Il tue le lapin en dix-huit heures après injection de $1/2$ cm^3 .

Le sérum d'*anguille* tue le cobaye en douze heures après inoculation de $1/2.000^{\text{e}}$ de cm^3 .

Il donne des soubresauts au $1/500$.

$1/500^{\text{e}}$ tue l'animal en une heure avec de grandes crises convulsives et une hémorrhagie nasale.

Il tue le lapin au 1/100^e en douze heures.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux fournis par l'injection intraveineuse du sérum de ces mêmes animaux. La faible toxicité du sérum de cheval a été signalée par Leclainche et Rémond, Roger et Cadiat, Guinard et Dumarest.

Enfin, tout le monde connaît la toxicité énorme du sérum d'anguille. Rummo et Bordoni donnent comme chiffre de cette toxicité 0, 05 par kilogr ; cette toxicité est bien supérieure par injection intracérébrale.

Nous avons étudié comparativement la *toxicité intracérébrale du sérum d'un chien et celle de son plasma sanguin* après injection intraveineuse de peptone de Witte. Le sérum par injection intracérébrale tuait le cobaye à 1/4 de cm^3 après avoir provoqué des crises convulsives presque immédiatement consécutives à l'inoculation. Le plasma, à la même dose provoquait seulement de la somnolence et l'animal mourait après vingt-quatre heures, sans avoir jamais présenté de convulsions (1).

On pouvait se demander si la différence dans l'action du sérum et du plasma, n'était pas due à la présence de la peptone mélangée au second liquide. Au sérum convulsivant de chien, nous avons ajouté in vitro de la peptone de Witte, de façon à avoir une proportion à peu près semblable à celle obtenue dans le plasma après inoculation intraveineuse. Le sérum ainsi additionné de peptone de Witte perdait ses propriétés convulsivantes et produisait seulement la somnolence, sans déterminer la mort. La peptone agissait donc peut-être à la façon d'un contre-poison, qui annihilait l'action de la substance convulsivante contenue dans le sang.

(1) Nous avons vérifié les propriétés narcotiques de la peptone, en inoculant dans le cerveau d'un cobaye 1/4 de cm^3 d'une solution de peptone de Witte dans de l'eau physiologique, faite dans les proportions à peu près semblables à celles qui existaient dans le plasma du chien, après inoculation intraveineuse. L'animal a présenté des phénomènes narcotiques durant six heures et s'est rétabli. Ces effets physiologique des peptones ont été signalés par Schmidt-Mülhem, Hofmeister, Albertoni, Fano, Castellino.

En résumé ces expériences nous montrent que dans les sérums existent des poisons convulsivants et comateux, dont l'existence peut être révélée par l'inoculation dans le cerveau du cobaye. La toxicité intracérébrale d'un sérum comprend la recherche de la dose mortelle et de la dose minima produisant des accidents; la rapidité de production des convulsions et leur intensité sont en rapport direct avec la toxicité. Un seul sérum a entraîné la mort du lapin après inoculation de $1/2 \text{ cm}^3$; il avait été recueilli chez une malade prenant quotidiennement 0,60 à 0,80 de chlorhydrate de morphine en injection sous-cutanée. On est en droit de se demander si le sérum de cette malade ne contenait pas une quantité d'albumine suffisante pour expliquer sa toxicité.

Quoiqu'il en soit, les poisons du sérum présentent quelques propriétés spéciales aux ferments.

La toxicité intracérébrale du sérum humain normal et pathologique disparaît après une exposition d'une demi-heure à 50°.

Il faut une exposition d'une heure à 55° pour enlever au sérum de bœuf sa toxicité.

La toxicité n'est pas modifiée après une exposition de douze heures à 0°.

Cette toxicité s'atténue constamment et rapidement à partir du cinquième ou sixième jour; cette atténuation est cependant variable avec les espèces et les individus. Elle fait le pendant de celle des toxines microbiennes qui ont des analogies avec les toxalbumoses du sang.

Les poisons du sérum, décelables par la méthode des injections intracérébrales, provoquent presque toujours la même symptomatologie, quelle que soit l'origine du sang, les phénomènes produits ne diffèrent que par leur intensité. Notons cependant que certains sérums sont plus tôt convulsivants, d'autres plus tôt comateux.

Enfin, l'inoculation des sérums diabétiques entraîne constam-

ment de la torpeur et de la somnolence chez l'animal expérimenté.

Depuis les recherches de Tarnier et Chambrelent, on admet l'hypertoxicité du sérum d'écléptique par injection intraveineuse, nous pensions la trouver d'autant plus manifeste en portant directement ce sérum au contact des cellules cérébrales, nos expériences nous ont montré, au contraire, que ce sérum est moins toxique que la plupart des sérums normaux ; il en est de même pour le sérum des urémiques.

Toxité intracérébrale des sérums humains.

SÉRUMS NORMAUX

COBAYE

Dose mortelle	Dose minima produisant des accidents
1 au 1/10 de ^{cms} 3 au 1/4 de ^{cms} 8 ne tuent pas au 1/4 de ^{cms}	1 au 1/40 de ^{cms} 3 au 1/8 — 8 au 1/6 —

12 Sérums expérimentés.....

SÉRUMS PATHOLOGIQUES

COBAYE

COBAYE

Affections du système nerveux

	Dose mortelle	Dose minima provoquant des accidents	Affections chroniques diverses	DOSE MORTELLE	Dose minima provoquant des accidents.
6 Sérums. Epilepsie.....	4 tuent au 1/4 de ^{cms} 1 — 1/40 — 1 ne tue pas au 1/4 de ^{cms}	1/10 et au 1/20 de ^{cms} 1/50 — 1/4 de ^{cms}	2 sérums. Cancer de l'estomac.	1 ne tue pas au 1/4 de ^{cms} 1 ne produit aucun phénomène au 1/4 de ^{cms} .	mais produit quelques convulsions.
4 — Hystérie.....	1 tue au 1/6 de ^{cms} 1 — 1/5 — 1 — 1/4 — 1 ne tue pas au 1/4 de ^{cms}	1/20 — 1/20 — 1/20 — mais donne quelques convulsions.	2 — { Cirrhoses, f. atrophique. { alcooliques, f. hypertrophique.	tue au 1/4 de ^{cms} 1 tue au 1/10 de ^{cms} 1 ne tue pas au 1/4 de ^{cms} tue au 1/20 de ^{cms} .	1/6 de ^{cms} 1/6 — 1/20 — au 1/4 — 1/40 — 1/10 — 1/10 —
2 — Goitre exophtalmiq.....	1 tue au 1/5 de ^{cms}	1/10 de ^{cms}	4 — { Diabète { nerveux.....	tue au 1/4 — tue au 1/4 —	1/10 — 1/10 —
1 — Chorée chronique.....	tue au 1/4 —	1/6 — 1/4 —	1 — Myxœdème.....	tue au 1/4 —	1/10 —
1 — Mal de Parkinson.....	— 1/10 —	1/20 —	Affections du cœur et du rein.		
1 — Tétanie.....			1 sérum. Asystolie.....	tue au 1/8 —	1/20 —
			1 — Néphrite hémorrh.	ne tue pas au 1/4 de ^{cms} 4 ne tuent pas au 1/4 —	1/6 — et donne qt. convulsions à cette dose, et donne qt. convulsions au 1/6 de ^{cms} .
<i>Intoxications</i>					
1 Sérum. Saturnisme. (Coliques de plomb)...	— 1/6 —	1/20 —	20 — Brightisme.....	3 tuent au 1/4 —	1/60 —
3 — Morphinisme.....	2 ne tuent pas au 1/4 de ^{cms} 1 tue au 1/10 de ^{cms}	mais s'ont convulsivants à cette dose. (tué le 1er jour au 1/2 de ^{cms}) 1/20 de ^{cms} (tué le 1er jour au 1/2 de ^{cms})		2 tuent au 1/40 —	1/60 —

1	—	Pleurésie séro-fibrineuse aiguë	tue au 1/10 de cms	1/20 —	2	—	Scarlatine.....	tue au 1/4 de cms	1/4 —
1	—	Pleurésie séro-fibrineuse aiguë	ne tue pas au 1/4	mais produit quqlq. convulsions.	1	—	Scarlatine.....	—	1/20 —
2	—	Tuberculose aiguë.....	tue 1/4 de cms	1/20 de cms	2	—	Ictère catarrhal....	—	1/10 —
1	—	Tuberculose chron. 5 ^e période..	— 1/4 —	1/30 —	1	—	Goutte aiguë.....	—	1/30 —
2	—	Erysipèle.....	— 1/4 —	1/8 —	2	—	Fievre typhoïde, 2 ^e sem..	—	1/20 —
			— 1/5 —	1/8 —	2	—	{ Syphilis (Roséole).	—	1/30 —
							{ —	—	1/30 —

Toxicité intracérébrale de quelques liquides de l'organisme expérimentés chez le cobaye.

Liquide d'hyarthrose....	Ne produisent aucun phénomène après inoculation de 1/4 de cms.
— de pleurésie séro-fibrineuses....	Ne produisent aucun phénomène après inoculation de 1/4 de cms.
— ascitique (airlozes alcooliques).	Ne produisent aucun phénomène après inoculation de 1/4 de cms.
— céphalorachidien (méning. tub.)	Ne produisent aucun phénomène après inoculation de 1/4 de cms.
Sueurs (chez h. normal..)	Produisent crises convulsives après inoculation de 1/6 de cms.
Salive chez h. normal....	Tue au 1/4 de cms et donne crises convulsives à la dose de 1/10 de cms.
Bile de lithias biliaire (cholécystostomie).....	1 stérile tue au 1/4 en 12 heures (phéno-paralytiques puis coma). A donné parésie des 4 membres au 1/20 de cms.
	1 contient du colibacille. Tue au 1/30 de cms en 2 heures (accidents convulsifs) ; quelques convulsions au 1/50.

CHAPITRE II

Toxicité intracérébrale des urines.

La méthode de Roux-Borrel, appliquée à la détermination de la toxicité des urines nous a fourni les résultats qui sont résumés dans la série des expériences suivantes.

Nos recherches ont porté sur des urines humaines normales et pathologiques et sur des urines d'animaux.

Le liquide était expérimenté immédiatement après son excrétion, après filtration, et injecté, suivant la même méthode que le sérum.

§ 1. — Urines humaines normales.

Six urines normales ont été inoculées dans le cerveau de cobayes de 500 gr. et de lapins de 2 kilogr.

Deux tuent le cobaye au $1/4$ de cm^3 .

Quelques minutes après l'inoculation : crise convulsive intense ; au moment de la mort : hémorrhagie nasale.

Une tue le cobaye à la dose de $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 en douze heures.

Celle-ci donnait des convulsions au $1/50^{\text{e}}$. Les deux premières au $1/10^{\text{e}}$ et au $1/12^{\text{e}}$.

Après une période convulsive de dix minutes à un quart d'heure, l'animal reste dans une sorte de torpeur avec dyspnée ; cet état dure une heure ou deux, puis il se rétablit ou le coma s'installe définitivement jusqu'à la mort.

Les trois autres urines produisent des convulsions au $1/4$ de cm^3 , sans entraîner la mort. A dose inférieure, pas de phénomènes convulsivants, mais torpeur, dyspnée. Inoculées au $1/2$ cm^3 en deux fois, à vingt minutes d'intervalle, alors que tout symptôme convulsivant a disparu : l'une tue en deux heures les deux autres permettent la survie.

L'urine la plus toxique pour le cobaye tue le lapin en deux heures au $1/4$ de cm^3 ; l'animal meurt à la suite de crises convulsives intenses séparées par des intervalles de coma avec dyspnée et myosis.

Les deux urines qui tuent le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 entraînent en douze heures la mort du lapin après inoculation de $3/4$ de cm^3 injectés en trois fois à un quart d'heure d'intervalle, les phénomènes comateux prédominent et les crises sont peu nombreuses.

Les trois autres urines ne produisent chez le lapin que de la dyspnée, de la torpeur et du myosis après une période d'excitation plus ou moins longue et violente, suivant la quantité inoculée, mais n'amènent pas la mort, même à forte dose (1 cm^3 injecté en 4 fois à un quart d'heure d'intervalle).

En somme, la toxicité des urines normales est beaucoup plus évidente par l'inoculation intracérébrale que par l'injection intraveineuse.

L'urine est toujours convulsivante au $1/4$ de cm^3 pour le cobaye, et 4 fois, sur 6 urines essayées elle le tue, au $1/2 \text{ cm}^3$ ou au-dessous.

Les crises convulsives sont en général plus violentes et plus précoces, que celles produites par l'inoculation du sérum.

Elles se produisent de une à trois minutes après l'injection.

Avec des urines très toxiques, on observe, au moment de la mort, une hémorrhagie nasale.

Trois urines sur six tuent le lapin à une dose variant du $1/4$ aux $3/4$ de cm^3 . Trois autres urines n'entraînent par la mort à 1 cm^3 .

Cette toxicité intracérébrale varie non seulement d'un individu à l'autre paraissant sains, mais encore chez le même d'un moment à l'autre ; elle est donc beaucoup plus variable que celle du sérum.

Nous avons remarqué chez les animaux ainsi inoculés les signes indiqués par M. Bouchard et ses élèves, par inoculation intraveineuse, à savoir = dyspnée, coma, convulsions, mâchonnement, salivation ; les lapins ont de plus présenté du myosis.

L'injection intracérébrale ne produit pas de polyurie, ni d'hypothermie.

Les variations de toxicité signalées par M. Bouchard et ses élèves et relevant de causes physiologiques sont aussi révélabiles

par inoculation intracérébrale. Le surmenage augmente cette toxicité et les urines de sommeil sont moins toxiques que les urines de veille.

Une urine normale tuant le cobaye au $1/6^e$ de cm^3 présentait les variations suivantes :

L'urine de sommeil tuait le cobaye $1/4$ et l'urine de veille au $1/10^e$.

§ 2. — Urines humaines pathologiques.

Nos recherches ont porté sur l'examen de 23 urines pathologiques, appartenant à des malades atteints d'affections très diverses aiguës ou chroniques.

Nous avons toujours commencé par rechercher les effets produits par inoculation de $1/4$ de cm^3 ; si cette dose n'est pas mortelle nous l'augmentons en laissant toujours un quart d'heure d'intervalle entre chaque inoculation.

Puis nous recherchons la dose minima produisant des accidents. La précocité et l'intensité des convulsions sont en rapport direct avec la toxicité.

Scarlatine. — L'urine de deux malades a été expérimentée.

Le premier malade, au deuxième jour de l'éruption a 40^e de température le soir et élimine 1.250 gr. d'une urine légèrement albumineuse, très convulsivante.

Tue le cobaye au $1/4$ de cm^3 en une heure et demie.

Et au $1/10^e$ de cm^3 en douze heures.

L'animal meurt dans le coma, après avoir présenté de fortes crises convulsives.

Convulsions, mais survie au $1/20^e$ et $1/40^e$ de cm^3 .

Le sérum de ce malade n'était pas toxique pour le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Tue le lapin au $1/2$ cm^3 en douze heures, et provoque des convulsions, mais survie au $1/4$.

Le deuxième malade fut pris trois jours après le début de l'éruption de rhumatisme scarlatin.

Température du soir : $40^{\circ}1$.

Du 3^e au 4^e jour, le malade élimine 1400 gr. d'urines légèrement albumineuses ; elles sont aussi très convulsivantes.

Tuent le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 en huit heures.

Convulsions suivies de torpeur au $1/20^{\text{e}}$, mais survie.

Les urines de ce malade, recueillies le 9^e jour (crise polyurique 2500), tuent le cobaye au $1/10^{\text{e}}$ de cm^3 en douze heures.

Cette hypertoxicité durant la période fébrile et au moment de la crise avait été signalée par la méthode de l'injection intraveineuse.

Érysipèle de la face. — Température du soir, $40^{\circ}2$, sans phénomènes nerveux, ni complication.

Les urines contiennent de l'albumine, leur quantité est de 900 dans les vingt-quatre heures.

Tuent le cobaye au $1/6^{\text{e}}$ de cm^3 en douze heures ; coma entrecoupé de grandes crises convulsives.

Au $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 les phénomènes subcomateux, avec dyspnée et hyperesthésie prédominant, après une crise convulsive, se montrant une ou deux minutes après l'inoculation.

Ces doses permettent la survie.

Le sérum de ce malade, recueilli le même jour, tuait le cobaye à la dose de $1/5^{\text{e}}$ de cm^3 .

Tuberculose aiguë. — Il s'agit d'un malade dont les urines, par injection intraveineuse, présentaient une toxicité de 16cm^3 par kilogr. sans modification, portée à 73 par adjonction de NaCl.

Ces urines, expérimentées le même jour en injection intracérébrale, se montrèrent aussi très toxiques.

Elles tuaient le cobaye en douze heures au $1/10^{\text{e}}$ de cm^3 , l'animal mourait dans le coma, après avoir présenté de grandes crises convulsives, une dyspnée intense et du nystagmus.

Ces urines ont déterminé des symptômes convulsifs, puis comateux, au $1/20^{\text{e}}$ et même au $1/40^{\text{e}}$ de cm^3 ; la période de coma durait une heure avec la première dose, un quart d'heure avec la seconde et l'animal restait somnolent le poil hérissé, jusqu'au lendemain.

Le sérum de ce malade, recueilli le même jour, tuait le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 .

Streptococcie. — Malade dont les urines en injection intraveineuse avaient une toxicité apparente de 63cm^3 par kilogr. de lapin, et une toxicité réelle de 121cm^3 .

La toxicité intracérébrale, essayée le même jour, s'est montrée aussi, faible.

Ces urines tuaient le cobaye en douze heures au $1/4$ de cm^3 , coma entrecoupé de quelques rares crises convulsives.

Au 10^{e} de cm^3 , soubresauts, excitations, puis torpeur avec hyperesthésie.

Inoculée au lapin au $1/2$ cm^3 en deux fois à un quart d'heure d'intervalle, cette urine ne tue pas, et après quelques minutes d'excitation, suivant chaque injection, les phénomènes d'abattement dominent avec dyspnée et myosis. L'animal paraît complètement rétabli deux heures après l'expérience.

Le sérum de ce malade, recueilli le même jour n'entraîne pas la mort du cobaye après inoculation intracérébrale d'une dose de $1/4$ de cm^3 .

Fièvre typhoïde. — L'urine de *trois typhiques* a été expérimentée en pleine période d'état, du 11^{e} au 15^{e} jour.

Aucune ne contenait d'albumine.

a) *Dothiëmentérie de moyenne intensité*, température en plateau à 39° , pas de complication.

Tue le cobaye à la dose de $1/2$ cm^3 , inoculée en 2 fois à trente minutes d'intervalle : crise convulsive après chaque inoculation, puis torpeur.

N'amène pas la mort au-dessous de cette dose.

Pas d'accidents convulsifs avec une quantité inférieure au $1/4$ de cm^3 .

b) *Forme grave*, température dépasse 40° le soir, délire ;

Urine très convulsivante, recueillie la veille de la mort.

Tue le cobaye au $1/10^{\text{e}}$ de cm^3 en deux heures, et au $1/20$ en douze heures.

Donne des secousses au $1/40^{\text{e}}$.

Trois jours plus tôt, cette urine ne tuait pas au $1/4$.

Ce malade avait un sérum qui, recueilli la veille de la mort tuait le cobaye après inoculation de $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 .

c) *Malade de l'obs. III* (p. 33), *forme sérieuse*, la toxicité des urines en injection intraveineuse est de : 60^{cm^3} par kilogr., sans modification et la toxicité réelle de 81^{cm^3} par kilogr.

Le même jour, en inoculation intracérébrale, elles tuent le cobaye au $1/4$ de cm^3 en douze heures ; série de crises convulsives et coma.

Une crise convulsive après injection de $1/6^{\text{e}}$, puis torpeur, mais survie.

Pas d'accidents avec des doses moindres.

Choléra nostras. — *Malade de l'obs. IV* (p. 33) dont les urines en injection intraveineuse présentaient une toxicité vraie de 95^{cm^3} par kilogr. Le

même jour, en injection intracérébrale, elles tuaient le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 en quatre heures, avec grandes crises convulsives.

Convulsivantes au $1/6^e$, mais survie.

Gastro-entérite aiguë. — G..., âgé de 1 mois, diarrhée verte, vomissements, hypothermie. Mort en cinq jours avec phénomènes convulsifs et dyspnée, sans complications pulmonaires.

L'urine du 3^e jour (95cm^3) contient 0 gr. 50 d'albumine par litre.

Tue le cobaye à la dose de $1/20^e$ de cm^3 en douze heures. État subcomateux avec dyspnée et hyperesthésie au début: grandes crises convulsives dans les premières heures, mort dans le coma complet; convulsions, mais survie, au $1/40^e$.

Goutte aiguë. — Urines d'un *malade* prises en plein accès.

Tuent le cobaye après inoculation de $1/4$ de cm^3 en douze heures.

Donnent des convulsions sans amener la mort au $1/6^e$. Sont inoffensives à dose inférieure.

Le sérum de ce malade, expérimenté le même jour, tue le cobaye après inoculation de $1/10^e$ de cm^3 .

Néphrites. — a) 1^{er} *malade*. — 900cm^3 d'urine en vingt-quatre heures: contiennent 4 gr. d'albumine par litre.

Anasarque, céphalée, troubles gastro-intestinaux.

Cette urine est très convulsivante.

Tue le cobaye au $1/20^e$ de cm^3 en douze heures.

Donne au $1/40^e$ des crises convulsives qui n'entraînent pas la mort.

b) 2^e *malade*. — Forme subaiguë, léger œdème des membres inférieurs, malade en voie de guérison, il n'existe plus que des traces d'albumine dans les urines dont la quantité en vingt-quatre heures est de 1,100 à 1,200.

Tuent le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 en douze heures.

Convulsions au $1/6^e$, mais survie.

c) 3^e *malade*. — Néphrite aiguë hémorrhagique, 350cm^3 d'urine en vingt-quatre heures, 8 gr. d'albumine par jour, tue le cobaye au $1/20$ de cm^3 en deux heures, convulsions au $1/50^e$; sérum inoffensif au $1/4$ de cm^3 .

d) 4^e *malade*. — Néphrite chronique avec poussée aiguë, albumine 4 gr. par litre sans urémie, tue au $1/4$ de cm^3 en douze heures, donne quelques convulsions au $1/10\text{cm}^3$; le sérum du malade tue en deux heures au $1/20^e$ de cm^3 .

L'urine la plus albumineuse est donc la plus toxique. En injection intraveineuse, Teissier et J. Roque ont signalé ce fait, qui

est, disent-ils, inconstant, et en effet l'urine des asystoliques, qui est fréquemment albumineuse, est hypotoxique.

Cardiaque en asystolie. — Urine très albumineuse, 500 cm^3 le jour de l'expérience.

Tue le cobaye au $1/2 \text{ cm}^3$ en douze heures environ.

Pas de convulsions au $1/4$.

Par la méthode des injections intraveineuses, Ducamp conclut à la toxicité normale chez les cardiaques en compensation, et à l'hypotoxici-té dans le cas d'asystolie.

Le sérum de ce malade, expérimenté le même jour, entraînait la mort du cobaye à la dose de $1/8^{\text{e}}$ de cm^3 .

Artériosclérose. — Malade présentant les petits signes du brigh-tisme, un bruit de galop, de la polyurie et pollakiurie.

Pas d'albumine.

L'urine tue le cobaye au $1/2 \text{ cm}^3$ en douze heures environ. Elle n'est pas toxique au $1/4$.

Le sérum de ce malade est des plus toxiques que nous ayons rencon-tré; il tuait le cobaye après inoculation de $1/40^{\text{e}}$ de cm^3 et le lapin à la dose de $1/2 \text{ cm}^3$.

Cancer de l'estomac à la période cachectique. — L'urine tue le cobaye en une heure, à la dose de $1/6^{\text{e}}$ de cm^3 et en douze heures après inoculation de $1/10^{\text{e}}$. Convulsions au $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 .

Le sérum de ce malade était inoffensif pour le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 .

L'hypotoxicité des urines dans les tumeurs malignes par injec-tion intraveineuse a été signalée par Gaudier et Stilt et par Meyer.

Ce dernier auteur a trouvé chez les canéreux non comateux une toxicité plus élevée que dans les autres affections cachectisantes. Cette toxicité diminuerait dans la période comateuse.

Ictère catarrhal. — Deux malades ont été observés, et sont sortis de l'hôpital paraissant guéris, sans hypertrophie du foie ni de la rate.

Les urines ne contenaient que de la bilirubine, pas d'urobiline, pas d'albumine.

1^{er} malade. — Période d'état.

Urine tue le cobaye au $1/4$ de cm^3 en douze heures.

Crise convulsive au $1/6^{\text{e}}$.

2^e malade. — Crise polyurique terminant la maladie.

Urine tue le cobaye au $1/10^e$ de cm^3 en douze heures; l'animal meurt dans le coma après une série de grandes crises convulsives, dans l'intervalle desquelles il présente de la dyspnée, du nystagmus; pendant une crise convulsive, il y a éjaculation. Crise au $1/20^e$ de cm^3 .

L'urine de ce même malade, inoculée au cobaye trois jours après la crise polyurique, ne se montre plus toxique au $1/4$ de cm^3 ; elle contient encore une notable proportion de pigments biliaires.

La toxicité intracérébrale subit donc bien dans l'ictère catarrhal les variations signalées par injection intraveineuse chez le lapin.

Au moment de la crise, l'urine est hypertoxique; Chauffard, Roger, l'ont d'abord établi, puis Surmont.

Cirrhoses alcooliques. — a) CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE ALCOOLIQUE.

— Urine recueillie deux jours avant la mort du malade, ne contient pas de pigments.

Tue le cobaye en douze heures par inoculation de $1/10^e$ de cm^3 .

Convulsions au $1/40^e$ de cm^3 , mais survie.

Le sérum de ce malade tue le cobaye à la dose de $1/4$ de cm^3 en injection intracérébrale.

b) CIRRHOSE ATROPHIQUE DE LAENNEC. — Urine recueillie à une période avancée de la maladie (quinze jours avant la mort), ne contient pas de pigments.

Tue le cobaye en douze heures par inoculation de $1/6^e$ de cm^3 .

Le sérum de ce malade était inoffensif pour le cobaye après inoculation intracérébrale de $1/4$ de cm^3 .

L'hypertoxicité urinaire dans les lésions chroniques du foie est l'indice d'une altération profonde de la cellule hépatique.

Roger, Chauffard d'abord, puis Surmont, Bellati, Gouget, ont insisté sur ce fait. Il a une grosse valeur pronostique et est révélabl par l'inoculation intracérébrale.

Diabètes. — *Diabète arthritique* (200 cm^3 de sucre par jour, 6 litres d'urine et *diabète nerveux* (1,200 gr. de sucre en vingt-quatre heures, 12 litres d'urine. Ces 2 urines ne tuent pas au $1/2$ cm^3 , état de somnolence succède rapidement à quelques soubresauts. Le second malade était en état subcomateux, son sérum tuait au $1/20$ de cm^3 , le premier malade qui supportait bien sa glycosurie donnait un sérum inoffensif au $1/4$ de cm^3 .

Urines d'animaux de laboratoire.

Urine lapin. (L'urine de 3 animaux a été essayée successivement après filtration.)

Tue le cobaye au $1/10^e$ de cm^3 en douze heures. L'animal meurt dans le coma après une série de grandes crises convulsives.

Crises convulsives au $1/20^e$, mais survie.

A dose moindre, $1/50^e$ et au $1/100^e$, dyspnée et torpeur.

Tue le lapin au $1/4$ de cm^3 en douze heures.

Crises convulsives d'abord, puis dyspnée, coma, myosis.

Au $1/10^e$ de cm^3 , sauts, course folle, puis torpeur, survie.

Au $1/20^e$, excitation durant $1/4$ d'heure.

En résumé, l'urine de lapin tue le cobaye au $1/10^e$ de cm^3 et elle est convulsivante au $1/20^e$. Elle tue le lapin au $1/4$ de cm^3 et est légèrement convulsivante au $1/10^e$ de cm^3 .

Urine-cobaye. (Urine de 2 animaux essayée après filtration.)

Tue le cobaye au $1/5^e$ de cm^3 en douze heures ; l'animal meurt dans le coma après crises convulsives.

Convulsions, mais survie au $1/10^e$ de cm^3 .

Ne tue pas le lapin au $1/2^{cm^3}$, inoculé en 2 fois à $1/4$ d'heure d'intervalle.

Convulsions au $1/4$, puis torpeur, dyspnée, myosis ; l'animal paraît rétabli après un quart d'heure.

Au $1/10^e$, période d'excitation de 10 minutes.

L'urine de cobaye est donc moins toxique en injection intracérébrale que l'urine de lapin ; la méthode des injections intraveineuses l'avait aussi démontré.

En résumé, ces expériences nous montrent que les poisons de l'urine peuvent être révélés par l'inoculation dans le cerveau du cobaye, comme ceux du sérum, mais l'urine est de plus toxique chez le lapin. Les cellules nerveuses de ces deux animaux d'espèces voisines, réagissent différemment sous l'influence d'un même poison de l'organisme ; ce résultat montre l'importance du choix de l'animal dans toute expérimentation du même genre.

Les poisons de l'urine diffèrent de ceux du sérum, car, contrairement à ce qui se passe pour le sérum dont les propriétés

toxiques disparaissent à 50°, la toxicité des urines n'est que peu ou pas modifiée après un séjour d'une heure à 100°.

La technique des injections intracérébrales nous a révélé souvent, mais pas toujours, qu'à une urine peu toxique correspond un sérum hypertoxique, et inversement ; nous en avons plusieurs exemples dans nos expériences.

Enfin, tous les auteurs sont d'accord sur ce fait que l'inoculation intraveineuse de sérum humain est plus toxique chez le lapin que l'injection intraveineuse d'urine. Nos expériences montrent, au contraire, que $1/2^{cm^3}$ de sérum humain inoculé dans le cerveau du lapin reste sans action, tandis que l'inoculation de $1/2^{cm^3}$ d'urine dans le cerveau de cet animal, produit presque toujours les accidents que nous avons décrits.

La méthode des injections intracérébrales permet donc d'évaluer exactement la toxicité des humeurs envers les cellules cérébrales du lapin et du cobaye. Ce dernier est l'animal de choix, et la technique facile de ce procédé le rend applicable en clinique.

Toxicité intracérébrale des urines humaines.

SIX URINES NORMALES

COBAYE		LAPIN	
DOSE MORTELLE	Dose minima provoquant des accidents.	DOSE MORTELLE	Dose minima provoquant des accidents.
2 au 1/4 de ^{cms}	donnent convulsions au 1/12	aux 3/4 de ^{cms}	1/4 de ^{cms} .
1 au 1/20 —	1/50 de ^{cms}	au 1/4 —	1/8 —
1 au 1/2 —	1/4 —	ne tue pas à 1 ^{cms}	1/2 —
2 ne tuent pas au 1/2	mais convulsions au 1/4	ne tue pas à 1 —	1/2 —

URINES PATHOLOGIQUES

COBAYE		LAPIN		COBAYE		COBAYE	
Dose mortelle	Dose minima provoquant des accidents.	Dose mortelle	Dose minima provoquant des accidents.	Dose mortelle	Dose minima provoquant des accidents.	Dose mortelle	Dose minima provoquant des accidents.
Scarlattine, 1/10 ^{cms}	1/40 de ^{cms}	1/2 ^{cms}	1/4 de ^{cms}	(Fievre typhoïde, 3 urines (fin de 2 ^e semaine).)	1 au 1/2 ^{cms}	Asystolie, 1/2 ^{cms}	1/2 ^{cms}
2 urines. (Période d'éruption) 1/4 —	1/20 —	—	—	(Choléra nostras, 1/4 de ^{cms}	1 au 1/4 ^{cms}	Artériosclérose, 1/2 —	1/4 de ^{cms}
Erysipèle de la face 1/6 —	1/20 —	—	—	Gastroentérite (noir.) 1/20 —	1/40 —	Cancer estomac, 1/10 —	1/20 —
Tuberculose aiguë, 4/10 —	1/40 —	—	—	Goutte aiguë, 1/4 —	1/6 —	letare (Période d'état, 1/4 —	1/6 —
Streptococcie, 1/4 —	—	—	—	3 urines. Néphrite aiguë, 1 au 1/20 —	1/40 —	ciarbal, Crise polyurique, 1/10 —	1/20 —
				Néphrite chronique, (poussée aiguë) 1 au 1/20 —	1/6 —	Carboses (atrophique, 1/6 —	1/10 —
					1/4 —	alcool, hypertrophique, 1/10 —	1/40 —
					1/2 —	2 diabètes, Ne tuent pas au 1/2	1/4 —

CHAPITRE III

Toxicité de différents éléments de l'urine.

Il nous a paru intéressant de préciser par cette méthode la toxicité de certains composants de l'urine. Nous avons étudié successivement la toxicité intracérébrale de :

Matières volatiles.

Urée.

Urates.

Matières colorantes.

Matières extractives.

Éléments minéraux et sels ammoniacaux.

Acides (phosphorique, lactique et oxalique).

Les MATIÈRES VOLATILES ne doivent pas entrer en cause. M. Bouchard l'avait déjà prouvé en inoculant dans les veines des urines émises depuis longtemps.

Nous avons injecté dans le cerveau d'un animal des urines conservées huit jours, quinze jours et un mois.

Nous avons ajouté aux unes une pincée de naphтол β pour empêcher la fermentation ammoniacale. Les autres avaient été filtrées sur bougie de Chamberland et conservées dans des tubes stériles. Dans aucun cas la toxicité ne fut modifiée.

Des urines évaporées au bain-marie à 60° et réduites de moitié ont présenté une toxicité plus grande que la toxicité primitive.

L'ébullition durant un quart d'heure, le séjour d'une heure à 100° n'amènent pas de variation, ce qui permet d'écarter l'hypothèse d'un ferment qui convient si bien à la toxicité du sérum.

URÉE. — Elle fut la première incriminée, probablement parce

qu'elle est la plus abondante dans l'urine. Vauquelin et Ségalas montrèrent son influence diurétique, mais ne la trouvèrent pas toxique.

Wilson ne tient pas compte des expériences précédentes, admet sa toxicité et bâtit la théorie pathogénique de l'urémie. Gallois, Treitz, Richardson, Gigot-Suard, Gréhant et Quinquaud, Hammond, injectent des doses variables d'urée dans le sang, l'estomac, le péritoine, et le tissu cellulaire sous-cutané; leurs expériences sont contradictoires.

Quinquaud tue des animaux en inoculant, par la voie veineuse, 6 à 10 gr. d'urée par kilogramme d'animal.

Feltz et Ritter, puis Cuffer démontrent qu'elle n'est pas toxique.

Feltz et Ritter, par de nombreuses expériences, montrent aussi que l'urée pure ne détermine jamais d'accidents convulsifs; ceux-ci apparaissent lorsque le produit renferme des impuretés, en particulier des éléments ammoniacaux.

Le professeur Bouchard a montré sa faible toxicité en injection intraveineuse (6 gr. 31 par kilogr.), la mort doit être produite par modification des phénomènes d'osmose. Les solutions inoculées augmentent à tel point la densité des humeurs que les fonctions vitales intimes en sont entravées. En effet, les solutions plus étendues d'urée ne tuent qu'à 122^{cm³} par kilogr., dose toxique de l'eau pure.

Voici les résultats que nous a donnés l'injection intracérébrale d'une solution à 5 p. 100.

Le cobaye ne présente qu'un peu de dyspnée, après inoculation de 1/2^{cm³} en deux fois, soit 0 gr. 25 d'urée.

Chez le lapin, une dyspnée intense apparaît quand l'animal a reçu en trois fois, à 1/4 d'heure d'intervalle, 3/4 de ^{cm³} de la solution, c'est-à-dire 0 gr. 75 d'urée.

Ce produit n'est donc pas toxique à une dose double de celle où on le trouve dans les urines.

URATE NEUTRE DE SOUDE. — Solution à 0 gr. 12 p. 100 correspondant à 1 gr. d'acide urique par litre.

Cette solution s'est montrée absolument inoffensive chez le cobaye et le lapin à la dose de $1/2^{cm3}$ chez le premier et de 1^{cm3} chez le second, inoculés par fractions de $1/4$ de cm^3 de quart d'heure en quart d'heure.

Une solution plus concentrée nous a permis d'injecter, sans provoquer d'accidents, dans le cerveau du cobaye : 0 gr. 01 et dans celui du lapin : 0 gr. 05 de ce sel.

M. Bouchard a montré que l'acide urique n'était pas toxique à la dose de 50 à 60 centigr., quantité éliminée en vingt-quatre heures ; la mort de l'animal expérimenté est due à la lessive de soude, nécessairement incorporée au véhicule pour amener la dissolution de l'acide.

MATIÈRES COLORANTES. — Nous avons décoloré plusieurs urines en les filtrant sur le charbon animal.

a) *Urine normale.* — Tue le lapin au $1/4$ de cm^3 en quatre heures, myosis intense.

Même urine décolorée. — Tue le lapin au $1/3$ de cm^3 en douze heures, pas de myosis.

Pas d'hypothermie dans les deux expériences.

b) *Urine de néphrite.* — Tue le cobaye au $1/20^e$ de cm^3 en douze heures.

Même urine décolorée. Tue seulement au $1/10^e$ en cinq heures.

c) *Urine de gastro-entérite* (nourrisson). — Tue le cobaye au $1/20^e$ de cm^3 en 12 heures, avant et après décoloration.

d) *Urines icteriques*, ne contenant que de la bilirubine, sans pigments modifiés.

I. — L'une tue le cobaye en douze heures au $1/10^e$ de cm^3 .

Décolorée, tue le cobaye en douze heures au $1/5^e$ de cm^3 .

II. — L'autre tue au $1/4^e$ en douze heures.

Décolorée, le cobaye survit à l'inoculation de la même quantité.

Les matières colorantes de l'urine semblent donc toxiques en injection intracérébrale comme en inoculation intraveineuse. M. Bouchard a montré que le charbon enlève aux urines un tiers de leur toxicité, mais il fait remarquer que le charbon arrête, outre les matières colorantes, un seizième de la potasse et la totalité de ses alcaloïdes.

De même qu'en injection intraveineuse, l'urine décolorée inoculée dans le cerveau ne produit plus le myosis.

Nos expériences sur les urines icteriques nous donnent aussi

des résultats comparables à ceux que le professeur Bouchard a obtenus en inoculant au lapin ces urines décolorées ; leur toxicité diminue de moitié ou des deux tiers ; ce sont aussi les conclusions de Charrin (Poisons de l'urine).

Une urine de gastro-entérite grave n'a pas présenté de modifications après filtration sur le charbon ; M. Bouchard a cité des cas analogues et il tend alors à attribuer la plus grande partie de la toxicité à la potasse. Nous reviendrons sur ce fait en étudiant la toxicité des sels de potasse.

En somme, malgré l'opinion de Mairet et Bosc qui attribuent aux matières colorantes une part essentielle de la toxicité des urines, il nous semble que cette influence doit être minime, en dehors, bien entendu, des pigments biliaires dont la toxicité est connue et facile à vérifier.

Le professeur Bouchard accuse le charbon d'arrêter 1/16^e de potasse et la totalité des alcaloïdes ; il est encore fort possible qu'il retienne, comme le précipité de plomb, qui peut le remplacer dans la décoloration, d'autres poisons plus ou moins connus, dont les noms viennent s'ajouter peu à peu à la liste longue et complexe des composants de l'urine.

C'est, du reste, l'opinion de Marette, qui refuse aux matières colorantes toute toxicité et ne leur attribue qu'un pouvoir myotique. Ce pouvoir disparaît, en effet, à l'ébullition au moment où les urines changent de coloration, alors que leur toxicité ne varie pas ou varie peu.

MATIÈRES EXTRACTIVES. — En dehors de l'urée et des matières colorantes, l'urine contient des substances extractives, qui sont les termes successifs de l'oxydation des tissus. Elles résultent de la désassimilation incomplète des albuminoïdes ; ce sont, au point de vue chimique, des acides amidés, phases intermédiaires de la transformation des albuminoïdes en urée.

Les principaux de ces corps sont :

la leucine } qui résultent pour Kühne de l'action de la
la tyrosine } trypsine sur les peptones ;

la xanthine et l'hypoxanthine ;

la créatine et la créatinine ;

la taurine ;

la guanine, le glycocolle, etc...

Ils n'existent qu'à l'état de traces dans les urines normales, mais augmentent parallèlement à la diminution d'urée, aussi apparaissent-ils dans l'insuffisance hépatique quelle que soit sa cause. Stœdeler et Frerichs les ont signalés dans les affections chroniques du foie et les ictères graves ; Schultzen, Riess, Wirsing, dans l'atrophie aiguë du foie ; Starley, dans les atrophies chroniques ; Griesinger, dans l'adénome du foie ; Gumlich, chez les cirrhotiques. Ce sont surtout la leucine et la tyrosine que l'on rencontre.

Tandis que la plupart des auteurs les considèrent comme des intermédiaires entre les albuminoïdes et l'urée, Leyden et Liebermeister les regardent comme des produits directs de désintégration hépatique.

Ces substances sont-elles toxiques ?

Scherer, Schottin, Oppler, Perlo, Chalvat, répondent par l'affirmative.

Mais Frerichs a montré l'innocuité de la leucine et de la tyrosine en injection intraveineuse.

Feltz et Ritter concluent dans le même sens et reconnaissent de plus que la xanthine et l'hypoxanthine ne sont pas toxiques.

La créatine injectée dans les veines d'un animal est toxique pour Challan, elle altère les globules rouges ; elle produit la respiration de Cheyne-Stokes, d'après Cuffer. Sa toxicité n'est pas admise par Testut, Feltz et Ritter, Bouchard, Albertoni.

La créatinine n'est pas toxique pour Runke et Schiffer ; d'après ces auteurs, il faudrait, pour déterminer des accidents graves, introduire dans l'économie la quantité fabriquée en 13 jours. Feltz et Ritter la signalent comme plus toxique que la créatine. Elle entrerait pour une part dans la toxicité de l'extrait de muscle, d'après Bouchard.

La taurine s'est montrée sans effet en injection intraveineuse, à la dose de 0 gr. 50 par kilog. de lapin.

En somme, résultats variables et contradictoires.

Voici la toxicité de ces corps en injection intracérébrale.

a) La *leucine* a été expérimentée en solution aqueuse à 0 gr. 0333 par cm^3 .

Chez le *cobaye*, cette substance a déterminé des phénomènes de torpeur, parésie des membres et des muscles de la nuque, précédés d'une crise convulsive courte, qui suit immédiatement l'inoculation et dont la violence est en rapport avec la dose inoculée.

Pas de mort, même à la dose de 0 gr. 008.

La somnolence, sans crise convulsive antérieure existe, même à la dose de 0 gr. 0003.

Quelle que soit la quantité de leucine inoculée, les phénomènes ne dépassent pas une heure ; l'animal a ensuite le poil hérissé pendant les trois ou quatre heures suivantes ; le lendemain, il paraît bien portant.

Chez le *lapin*, pas de crise convulsive, même après l'inoculation d'une dose de 0 gr. 024 ; l'animal ne présente qu'un peu de somnolence et de torpeur qui disparaissent après 1/2 heure.

En somme, la *leucine* n'est pas toxique pour le *lapin*.

Elle ne tue pas le *cobaye* même à la dose de 8 milligr., mais elle donne toujours chez cet animal des phénomènes fugaces de torpeur, de somnolence, même à la dose de 3/10^{es} de milligr.

Elle n'est donc pas l'une des substances nocives de l'urine qui n'en contient que des traces.

b) La *xanthine* est éliminée à l'état normal à la dose de 0 gr. 06 en vingt-quatre heures d'après Yvon, 0 gr. 052 d'après Gauthier.

Cette substance est peu soluble dans l'eau, même tiède.

Nous avons expérimenté avec une solution dont chaque cm^3 contient 2 milligr. de *xanthine*.

Cette substance ne tue pas le *cobaye* à la dose de 1/2 milligr., mais provoque à cette dose des phénomènes de torpeur avec parésie des membres, entrecoupés de périodes d'excitation de 2 à 3 minutes pendant lesquelles l'animal court affolé, se frappant contre les obstacles sans les éviter ; au moindre bruit, au moindre contact, on voit réapparaître les phénomènes d'excitation qui sont de moins en moins intenses et disparaissent complètement après 1/2 heure. Santé parfaite le lendemain.

A la dose de deux dixièmes de milligr. l'animal est d'abord inquiet, marche rapidement, puis au bout de deux minutes reste somnolent et dyspnéique pendant 1/4 d'heure.

Le lapin a supporté sans inconvénients la dose de 1 milligr. ; le jour de l'expérience cependant l'animal a paru abattu. — Il était bien portant le lendemain.

c) L'hypoxanthine apparaît dans l'urine normale de vingt-quatre heures à la dose de 0 gr. 02 à 0 gr. 03 d'après Salomon et von Noorden.

Ce corps est très peu soluble dans l'eau, même tiède.

Nous avons employé une solution dont chaque ^{cm³} contenait trois milligr. de substance active.

Le cobaye à la suite de l'inoculation de 1/3 de ^{cm³} de la solution, soit un milligr. de substance active, est resté, durant vingt minutes, étendu somnolent sans crise convulsive ; l'animal était complètement rétabli deux heures après l'expérience.

Le lapin a supporté, sans présenter aucun symptôme, l'inoculation de deux milligr. en deux doses introduites dans le cerveau à 1/4 d'heure d'intervalle.

En somme, l'hypoxanthine ne présente aucune toxicité à la dose de 1 milligr. chez le cobaye et de 3 milligr. chez le lapin.

La xanthine, inoffensive pour le lapin au milligr., produit chez le cobaye de l'excitation, puis de la dépression, même à la dose de 2 dixièmes de milligr.

d) La tyrosine n'existerait pas, ou à l'état de traces, dans l'urine normale ; mais dans les affections chroniques du foie. Schultzen et Riess en ont signalé jusqu'à 1 gr. 50 dans les vingt-quatre heures. Cette substance est très peu soluble dans l'eau.

Nous avons employé une solution contenant 3 milligr. par ^{cm³}.

Sa toxicité est nulle à la dose de 1 milligr. chez le cobaye et de 2 milligr. chez le lapin.

Ces animaux n'ont présenté aucun signe d'excitation ou de dépression.

e) La créatine est très soluble dans l'eau.

Titre de la solution employée : 1 p. 100.

Elle produit chez le cobaye des accidents absolument comparables à ceux que nous avons signalés après l'inoculation de xanthine.

Elle ne tue pas le cobaye à la dose de 3 milligr., mais provoque des phénomènes d'excitation : l'animal court en tous sens, a des soubresauts, et après deux minutes, il tombe dans un état de torpeur, entrecoupé de temps à autre par des périodes d'excitation pendant lesquelles il pousse des cris, a des secousses de la tête et du nystagmus vertical.

Tous ces symptômes cessent après une demi-heure et le cobaye reste immobile, le dos rond, le poil hérissé. La santé paraît parfaite 12 heures après.

Ces phénomènes d'excitation et de torpeur se montrent même après inoculation de 1/2 milligr. de créatine.

Chez le lapin, l'injection intracérébrale ne donne qu'un peu d'abattement.

La créatine a donc une toxicité intracérébrale nulle chez le lapin à la dose de 5 milligr. Chez le cobaye, elle produit des phénomènes fugaces d'excitation et de dépression à la dose de 1/2 milligr.

f) La *taurine*, inoculée au lapin et au cobaye en solution aqueuse à 3 p. 100, nous a donné les résultats suivants :

Elle tue le cobaye en 12 heures à la dose de 8 milligr. ; l'animal meurt dans le coma, après avoir présenté des séries de grandes crises convulsives qui ont, dans toutes les expériences, un caractère assez particulier. L'animal se replie sur lui-même en pleurostothonos, et a des mouvements convulsifs des pattes postérieures, très rapides, comme s'il se grattait.

Les mêmes signes se montrent après injection de 3/10^{es} de milligr., mais le retour à l'état normal s'effectue en 20 minutes.

Une dose de 1/10^e de milligr. ne produit que quelques secousses durant 1/4 d'heure.

La taurine n'entraîne pas la mort du lapin, même à la dose de 1 centigr., mais produit des phénomènes subcomateux, entrecoupés de crises convulsives absolument semblables à celles que nous avons remarquées chez le cobaye. L'animal se rétablit après 4 heures.

Une dose de 4 milligr. produit des phénomènes d'inquiétude, d'excitation auxquels succède, après 5 minutes, de la somnolence avec parésie des membres ; tout disparaît après 1/4 d'heure.

En somme, la taurine tue le cobaye en douze heures après inoculation intracérébrale de 8 milligr. ; elle provoque des secousses à 1/10^e de milligr.

Elle n'entraîne pas la mort du lapin, même à la dose de

1 centigr., mais 4 milligr. suffisent pour produire des phénomènes d'excitation, auxquels succède de la somnolence avec parésie des membres.

En résumé, que devons-nous conclure de ces expériences sur la toxicité intracérébrale des matières extractives ?

La tyrosine est inoffensive chez le cobaye à la dose de 1 milligr.

— — — lapin — 2 milligr.

L'hypoxanthine Id.

La leucine est inoffensive chez le lapin à la dose de 0 gr. 024, ne tue pas le cobaye à la dose de 8 milligr., mais produit de la somnolence même au 1/10 de milligr.

La xanthine est inoffensive pour le lapin à 1 milligr., ne tue pas le cobaye au 1/2 milligr., produit des phénomènes d'excitation et de dépression à la dose de 2/10 de milligr.

La créatine est inoffensive chez le lapin à la dose de 5 milligr., ne tue pas le cobaye à 3 milligr., produit des phénomènes d'excitation et de dépression, même au 1/2 milligr.

La taurine ne tue pas le lapin au centigramme, mais produit des phénomènes d'excitation, puis de parésie des 4 membres avec 4 milligr. ; elle tue le cobaye à 8 milligr. en douze heures, donne des soubresauts au 1/10 de milligr.

L'innocuité des substances extractives, injectées dans le courant sanguin, n'est pas constante quand on met ces substances au contact direct des cellules cérébrales ; l'une d'elles, la taurine, tue même le cobaye à la dose de 8 milligr. en injection intracérébrale, alors que 0 gr. 50 par kilogramme d'animal restaient sans effet en injection intraveineuse.

Cependant, ces substances ne peuvent expliquer en aucune façon la toxicité intracérébrale des urines.

SELS MINÉRAUX ET SELS D'AMMONIAQUE. — I^o Sels de soude. —

a) Chlorure de sodium. — L'urine normale en contient 10,50 par litre.

D'après MM. Bouchard et Tapret, pour tuer 1 kilogr. d'animal, il faut injecter dans les veines 59 gr. 17 de ce sel; sa toxicité est donc très faible.

Nous avons employé dans nos expériences une solution à 20/0, deux fois plus chargée en principe actif que l'urine.

Le cobaye a supporté sans aucun accident 1/4 de cm^3 de la solution et un lapin en a reçu 1 cm^3 en 4 fois, sans présenter de phénomènes toxiques.

En employant une solution plus concentrée, nous avons produit des convulsions chez le cobaye en inoculant une dose de 7 milligr. et la mort par l'inoculation de 12 milligr. de substance active.

Il faut injecter dans le cerveau du lapin une dose de 0^{gr} 035 pour provoquer de l'excitation avec dyspnée, suivie bientôt de torpeur.

Une dose de 0^{gr} 070 est nécessaire pour entraîner la mort, dose bien inférieure il est vrai à celle que nécessite la voie intraveineuse.

Le chlorure de sodium n'a donc aucune part dans la toxicité des urines.

Son innocuité en injection intraveineuse a été maintes fois démontrée. Nous avons vu précédemment qu'en se servant de solutions isotoniques avec le sérum, certains expérimentateurs ont pu, sans provoquer d'accidents, inoculer à un animal des doses de ce sel bien supérieures à la dose toxique fixée par M. Bouchard.

Nous avons, d'autre part, mis en apparence sa propriété anticoagulante déjà connue, et l'avons appliquée à la recherche de la toxicité intraveineuse des urines.

b) Sulfate de soude. — Tue, d'après MM. Bouchard et Tapret, à la dose de 9 gr. par kilogramme en injection intraveineuse. L'urine de vingt-quatre heures contient 4 gr.03 de sulfates alcalins (Yvon).

Nous avons expérimenté avec une solution à 1/10. Ce sel est complètement inoffensif en injections intracérébrales à la dose de 5 centigr. chez le cobaye et de 10 centigr. chez le lapin.

c) Phosphate de soude. — L'urine de vingt-quatre heures en contient 5 gr. d'après Yvon, 1 gr. 86, d'après Gautier.

MM. Bouchard et Tapret ont montré que ce sel tue le lapin à la dose de 6 gr. par kilogramme, en injection intraveineuse.

Nous avons employé une solution au 1/10.

L'inoculation intracérébrale au cobaye est inoffensive à la dose de 2 centigr. 1/2, et produit quelques soubresauts à la dose de 5 centigr.

Cinq centigr. sont inoculés au lapin sans résultat; dix centigr. donnent une légère somnolence.

d) L'urate de soude a été étudié précédemment.

Les sels de soude ne jouent donc aucun rôle dans la toxicité intraveineuse ou intracérébrale de l'urine.

II° *Chlorure de chaux*. — D'après Yvon, l'urine de vingt-quatre heures contient 0 gr. 45 de chaux.

MM. Bouchard et Tapret ont déterminé la toxicité du chlorure de chaux en injection intraveineuse : 1 gr. 011 tue 1 kilogr. de lapin.

Nous avons employé une solution à 0,80 p. 100; c'est dans cette proportion que le sel se trouve en solution dans l'urine.

1 cm^3 de la solution chez le cobaye et 1 cm^3 chez le lapin ne produisent, par inoculation intracérébrale, qu'une légère somnolence.

Cette substance n'entre donc pas en ligne de compte dans la toxicité intracérébrale de l'urine.

III° *Sels magnésiens*. — L'urine de vingt-quatre heures contient 0 gr. 60 de magnésie, d'après Yvon.

a) Le chlorure de magnésie tue en injection intraveineuse à la dose de 0 gr. 463 par kilogr. de lapin (Bouchard et Tapret).

Nous avons employé une solution à 1 pour 50.

Ce sel tue le cobaye en douze heures après inoculation de 5 milligr.; aussitôt l'inoculation, l'animal tombe paralysé, mais la sensibilité est conservée. Cet état de paralysie et de torpeur se prolonge jusqu'à la mort.

Au 1/2 milligr., l'animal présente de la somnolence, il reste immobile, le dos rond, le poil hérissé; il existe une certaine parésie des pattes. Rétablissement en deux heures. Pas de phénomènes toxiques à des doses inférieures.

Chez le *lapin*, une dose de 1 centigr. produit les symptômes suivants : parésie des quatre membres et des muscles de la nuque, myosis léger, et après dix minutes, agitation, secousses violentes de la tête, nystagmus, démarche ataxique ; température $37^{\circ},2$, au lieu de 39° au début, respiration irrégulière, mais non accélérée.

L'animal paraît bien portant le lendemain.

b) Le sulfate de magnésie tue le kilogr. de *lapin* à la dose de 0 gr. 542 (Bouchard et Tapret) en injection intraveineuse.

Nous l'avons expérimenté en solution aqueuse à 1 pour 50.

Tue le *cobaye* en seize heures à la dose de 5 milligr. inoculée dans le cerveau. Mêmes phénomènes paralytiques qu'avec le chlorure, mais entrecoupés par de grandes crises convulsives que réveille la moindre pression, le moindre contact.

Au $1/2$ milligr., les signes sont absolument comparables à ceux produits par l'inoculation de chlorure.

Un *lapin* ayant reçu 1 centigr. de sulfate de magnésie a présenté les mêmes symptômes que l'animal de l'expérience précédente ; la température s'est abaissée de $39^{\circ},5$ à $38^{\circ},7$.

Les sels magnésiens sont donc toxiques en injection intracérébrale, puisqu'ils tuent le *cobaye* à la dose de 5 milligr.

Il est cependant impossible d'admettre leur rôle dans la toxicité de l'urine normale, car on ne les y trouve qu'en trop faible proportion.

IV° *Sels ammoniacaux*. — D'après Yvon et Gautier, ces sels se trouvent dans l'urine à la dose de 0 gr. 70 par litre, soit 0 gr. 91 en vingt-quatre heures.

Or, l'ammoniaque est très toxique en injections intraveineuses. D'après M. le professeur Bouchard, elle amène des convulsions et une hypothermie énorme, elle tue à la dose de 0 gr. 15 par kilogr.

« L'azote combiné sous forme d'ammoniaque est pour la même dose 40 fois plus toxique que combiné à l'état d'urée. »

Les expériences de Marfori ont confirmé cette donnée. Rosenstein, en injectant 4 gr. de carbonate d'ammoniaque dans les veines d'un chien néphrectomisé, observa des convulsions passagères.

Cuffer détermina à la dose de 8 gr. la respiration de Cheyne-Stokes.

Les sels ammoniacaux que l'on rencontre dans les urines sont les suivantes :

a) Le carbonate d'ammoniaque, qui se transforme en urée d'après Schmiedeberg, quel que soit son mode d'introduction, ingestion (Corande et Salkowski) ou injection par la veine porte (von Schröder et Salomon).

Dans les affections hépatiques, l'ammoniaque urinaire augmente proportionnellement à la diminution d'urée. Stadelmann, Hallervorden, Pawitzky, Gumlich ont signalé ce fait dans la cirrhose et le cancer.

D'après Drechsel, ce n'est pas le carbonate, mais le *carbamate* qui donne de l'urée; les acides amidés (glycocolle, leucine, tyrosine, etc...) en s'oxydant dans l'organisme se transformeraient en acide carbamique qui se combinerait à l'ammoniaque, et le carbamate d'ammoniaque en perdant de l'eau se transformerait en urée; c'est ce qui se produit quand on chauffe ce sel entre 130° et 140° (Bassarow).

b) Sulfophénate d'ammoniaque. — Les sulfophénates sont normalement éliminés à la dose de 0 gr. 12 à 0 gr. 25 par vingt-quatre heures (Van den Velden et Hoppe-Seyler). Leur quantité augmente dans les affections intestinales et hépatiques (Hopadze); ils se combinent à l'ammoniaque de l'urine pour donner du sulfophénate d'ammoniaque.

c) Le lactate d'ammoniaque vient de la combinaison de l'ammoniaque avec l'acide lactique; on ne trouve pas cet acide dans les urines normales ou seulement des traces, mais il augmente dans certaines conditions pathologiques que nous préciserons plus loin.

Nos recherches sur la toxicité intracérébrale de ces sels nous ont donné les résultats suivants :

a) Le carbamate d'ammoniaque. — Tue le cobaye à la dose de un milligramme en douze heures; l'animal présente des crises convul-

sives avec polyurie, puis un état subcomateux, avec dyspnée et secousses des membres.

Des phénomènes convulsifs et un état de torpeur existent même après un dixième de milligramme, mais l'animal se rétablit en deux heures.

Une dose de cinq milligrammes entraîne des convulsions extrêmement violentes et la mort arrive dans le coma, quatre heures après l'inoculation ; il y a écoulement sanguinolent par les narines.

Les trois cobayes expérimentés ont présenté une dyspnée intense et de la polyurie.

Chez le lapin, il faut une dose de un centigramme pour observer des phénomènes toxiques, qui consistent en excitation, dyspnée et myosis durant une demi-heure, puis l'animal reste endormi, indifférent pendant la journée et le lendemain.

Le surlendemain, il est bien portant.

L'inoculation intracérébrale de deux centigrammes tue le lapin en deux jours et produit la série des phénomènes suivants : crises convulsives, nystagmus vertical, exorbitisme et après dix minutes état subcomateux avec secousses des pattes ; le moindre attouchement réveille des cris et des convulsions.

Le lendemain, le coma est complet, il n'y a plus de dyspnée, seul le myosis persiste ; la température prise à plusieurs reprises le jour de l'expérience n'est jamais descendue au-dessous de 39°, chez les deux lapins expérimentés ; dans la seconde expérience, l'animal étant en plein coma, le lendemain de l'inoculation, la température oscillait entre 36°, 5 et 37°.

b) Lesulfophénate d'ammoniaque. — Tue le cobaye en douze heures à la dose de un centigramme ; série de grandes crises convulsives entrecoupées de torpeur, de phénomènes subcomateux avec dyspnée intense.

L'inoculation de un milligramme. donne des signes d'excitation, auxquels succède de la parésie des membres ; tout a disparu après une heure.

Le sulfophénate tue le lapin en deux jours après inoculation intracérébrale de deux centigrammes ; grandes crises convulsives entrecoupant de temps à autre un état subcomateux, avec dyspnée, mâchonnant, secousses de tête, salivation, polyurie et myosis qui a succédé à de la mydriase dix minutes après l'injection. Les crises sont provoquées par le moindre attouchement, mais elles s'éloignent et le lendemain le coma est complet. La température, normale jusque-là, oscille alors entre 37°, 5 et 36°.

Il faut une dose minima de trois milligrammes pour obtenir des phénomènes toxiques qui sont les suivants :

Période d'excitation de cinq minutes, à laquelle succède un état de parésie des pattes postérieures avec dyspnée, mâchonnement, secousses de tête, polyurie, léger myosis après une dilatation énorme des pupilles, salivation. Pas d'hypothermie. Après deux heures de cet état, l'animal paraît endormi toute la journée ; le lendemain, il est bien portant.

Tous les animaux inoculés, cobayes et lapins, ont présenté de la polyurie, les lapins ont eu de la salivation.

c) Le lactate d'ammoniaque. — Tue le *cobaye* après inoculation de trois centigrammes en douze heures ; l'animal meurt dans le coma après avoir présenté une série de crises convulsives.

Cette substance donne des convulsions même à la dose de un centigramme ; à ces convulsions succèdent des phénomènes parétiques des muscles des membres et de la nuque, mais il y a survie.

Le lactate d'ammoniaque ne tue pas le *lapin* après l'inoculation de 10 centigr. Mais produit même à la dose de 3 centigr. une grande crise convulsive, qui dure deux minutes et est suivie de torpeur avec dyspnée et parésie des membres. L'animal est bien portant le lendemain de l'expérience.

Le lactate d'ammoniaque ne produit, ni myosis, ni hypothermie.

En résumé, voici la toxicité intracérébrale des sels ammoniacaux :

a) *Carbamate d'ammoniaque* :

Cobaye : 1 milligr. Mort en douze heures.

Lapin : 2 centigr. Mort en deux jours.

b) *Sulfophénate d'ammoniaque* :

Cobaye : 1 centigr. Mort en douze heures.

Lapin : 2 centigr. Mort en deux jours.

c) *Lactate d'ammoniaque* :

Cobaye : 3 centigr. Mort en douze heures.

Ne tue pas le lapin à la dose de 10 centigr.

Seul le carbamate d'ammoniaque peut donc jouer un rôle dans la toxicité intracérébrale des urines.

V° *Sels de potasse*. — Comme les sels de soude, les sels de potasse ne sont pas transformés par le foie, mais fixés dans les tissus ou excrétés par les urines. Un adulte élimine par jour 2 à 3 gr. de potasse évaluée en chlorure, mais outre le chlorure, cette dose comprend des sulfates et phosphates de potasse.

La toxicité intraveineuse de ces éléments a été étudiée par Feltz et Ritter qui leur attribuent la totalité de la toxicité urinaire, et par M. Bouchard qui leur reconnaît une part de 47 p. 100 dans cette toxicité.

Nothnagel et Rosbach, Mairet et Bosc, Astachevsky, Ehrmann (de Nancy) et Stadthagen ont confirmé par leurs expériences l'action toxique des sels de potasse.

D'après MM. Bouchard et Tapret, le sulfate de potasse tue le lapin à la dose de 0 gr. 181 par kilogr. en injection intraveineuse. Le phosphate de potasse à la dose de 0 gr. 26 ; le chlorure de potassium à la dose de 0 gr. 18 ; mais au sujet de cette dernière toxicité, Guillhon fait les réserves suivantes. Le chlorure de potassium est surtout toxique parce qu'il altère le sang, soit en désorganisant les globules rouges, soit en amenant la coagulation du sang. Quand on prévient son action altérante, on diminue sa toxicité de 40 p. 100.

Nous avons expérimenté la toxicité intracérébrale de ces sels et avons obtenu les résultats suivants :

a) Sulfate de potasse. — Nous avons employé une solution à 4 pour 1000, correspondant à la dose de sulfates alcalins par litre d'urine.

1/4 de cm^3 de cette solution, c'est-à-dire un milligramme de sel tue le cobaye en douze heures après des séries de grandes crises convulsives et une dyspnée intense.

Un 1/10^e et même 1/20^e de cm^3 produisent des convulsions.

Il faut une dose de 1/2 cm^3 de la solution pour entraîner la mort du lapin en douze heures ; l'animal présente une dyspnée intense et des convulsions très violentes.

Un quart de cm^3 ne produit que des phénomènes d'excitation.

b) Phosphate de potasse. — Nous avons employé une solution de 7 p. 1000, donc bien supérieure à la dilution de ce sel dans l'urine.

Cette solution en injection intracérébrale est absolument inoffensive pour le cobaye à la dose de 1/4 cm^3 et pour le lapin au 1/2 cm^3 .

c) Chlorure de potassium. — Il faut cinq milligrammes de ce sel pour entraîner la mort du cobaye par injection intracérébrale. L'animal présente des crises convulsives avec dyspnée intense, et meurt dans le coma.

Un dixième de milligramme suffit pour provoquer des secousses et de la dyspnée.

Le *lapin* meurt en huit heures après inoculation intracérébrale de deux centigrammes; grandes crises convulsives, spontanées et réveillées par le moindre attouchement, dyspnée, exorbitisme.

Cinq milligrammes produisent chez ce même animal des phénomènes d'excitation avec respiration rapide et irrégulière, auxquels succèdent après 1/4 d'heure une période de torpeur, entrecoupée de temps à autre par des secousses des pattes et de la tête. Rétablissement complet le lendemain.

Un milligramme provoque un peu d'excitation et de dyspnée.

En somme, à part le phosphate de potasse, inoffensif dans nos expériences, le sulfate de potasse, plus encore que le chlorure de potassium, s'est montré toxique par injection intracérébrale, aux doses où la potasse existe dans l'urine.

Le sulfate de potasse tue, en effet, en injection intracérébrale le cobaye, après inoculation de 1 milligr. et le lapin après inoculation de 2 milligr., tandis qu'il faut pour obtenir le même résultat injecter 5 milligr. de chlorure de potassium au cobaye et 2 centigr. de ce sel au lapin.

D'après nos expériences, s'il n'y avait dans l'urine comme sel de potasse que du sulfate, la dose qu'on y trouve serait suffisante pour expliquer la mort par injection intracérébrale d'urine.

Nous croyons intéressant de rapporter ici la part de toxicité attribuable à la potasse dans certaines urines de gastro-entérites de nourrissons, que l'injection intraveineuse nous a montrées hypertoxyques.

Vingt centimètres cubes de quatre urines ont été consacrés à ces recherches (1).

L'urine de l'observation II (p. 36), dont la toxicité était de 20^{cm3} par kilogr. contenait 16 milligr. de potasse (K²O). L'urine de l'observation III (p. 37), dont la toxicité était de 10^{cm3} 52 par kilogr., en contenait 24 milligr.

(1) Nous devons ces résultats à notre ami le Dr Vaillant, licencié ès-sciences.

L'urine de l'observation IV (p. 38), qui entraînait la mort à la dose de 26 cm^3 par kilogr., contenait 14 milligr. de potasse.

L'urine de l'observation V (p. 38), toxique à la dose de 31 cm^3 par kilogr., renfermait aussi 14 milligr. de potasse pour 20 cm^3 .

Ces chiffres suffisent à montrer que si l'élément minéral n'est pas tout dans la toxicité de ces urines, il y joue tout au moins un rôle très important.

ACIDES DES SELS DE L'URINE. — Nous avons étudié par cette méthode la toxicité des acides:

Phosphorique,

Oxalique,

Lactique,

a) *Acide phosphorique.* — D'après les chimistes (Gautier, Yvon, Vogel et Kerner) l'urine de 24 heures contient 2 gr. 5 à 3 gr. d'acide phosphorique.

Nous avons employé de l'acide orthophosphorique qui représente 55, 40 p. 100 de son poids en acide phosphorique.

Une solution d'acide orthophosphorique à 5 p. 1000 s'est montrée absolument inoffensive, inoculée dans le cerveau du cobaye et du lapin à la dose de $1/4$ et même de $1/2\text{ cm}^3$.

L'acide phosphorique ne joue donc aucun rôle dans la toxicité des phosphates.

b) *Acide oxalique.* — Cet acide existe normalement à l'état de traces dans les urines où il provient de la combustion incomplète des albuminoïdes. Cependant, Fürbringer donne pour les urines de 24 heures la dose de 0 gr. 20 et Schultzen 0 gr. 70. Dans certains états pathologiques (oxalurie) cette quantité peut être très augmentée.

Nous avons employé pour nos expériences une solution à 0,50 p. 1000.

Une dose de $1/4$ de cm^3 injectée dans le cerveau du cobaye ou du lapin s'est montrée sans effets.

L'acide oxalique ne doit donc pas entrer en ligne de compte pour expliquer la toxicité intracérébrale des urines normales ou pathologiques que nous avons employées. En usant d'une solution plus concentrée, il faut

inoculer dans le cerveau du cobaye 6/10^{es} de milligr. et dans le cerveau du lapin 1 milligr. de substance active pour provoquer une crise convulsive.

c) *Acide lactique*. — Normalement, l'acide lactique, produit par le travail musculaire, est retenu ou détruit par le foie (Minkowski). Il n'y en a pas dans les urines ou seulement des traces sous forme de lactate de soude ou d'ammoniaque. Mais s'il se produit en plus grande quantité (fatigue, surmenage, rachitisme, ostéomalacie), ou si la cellule hépatique est impuissante à le détruire (affections chroniques du foie, fièvre jaune, ictère grave, empoisonnements par le phosphore et l'arsenic), il apparaît dans le sang et les urines. Von Jaksch et Rokitansky, A. Fränkel, von Noorden, Weintrand, Moscaletti, Henss ont signalé sa présence dans les urines de malades atteints d'affections hépatiques. Nous ne l'avons cependant rencontré qu'à l'état de traces dans les urines hypertoxiques de gastro-entérites, bien que les cellules hépatiques présentent dans cette affection une dégénérescence très marquée.

Nous avons employé pour nos expériences une dilution d'acide lactique : 1 gr. p. 1000.

1/2 ^{cm}3 de cette solution, c'est-à-dire 1/2 milligr., est nécessaire pour obtenir chez le cobaye un peu d'excitation et de dyspnée.

La même dose ne produit aucun phénomène chez le lapin. La dose mortelle est de 0 gr. 010 chez le cobaye et de 0 gr. 15 chez le lapin.

Donc l'acide lactique, inoculé à des doses de beaucoup supérieures à celles que peut contenir une urine normale ou pathologique, ne manifeste pas de toxicité.

D'après le long énoncé de nos expériences sur la toxicité intracérébrale de certains composants de l'urine, nous voyons, et cela était à prévoir, que ces poisons de même que les alcaloïdes ont agi, mis au contact des cellules cérébrales à des doses bien inférieures à celles que nécessite leur injection intraveineuse ; leur mode d'action s'est de plus montré souvent fort différent ;

Toxicité intracérébrale de certains composants de l'urine en solution aqueuse.

COMPOSANTS EXPÉRIMENTÉS	TOXICITÉ RÉELLE				TOXICITÉ DE CES COMPOSANTS EN SOLUTION AQUEUSE RAMENÉS AU TITRE DE LA SOLUTION URINAIRE NORMALE			
	COHAYE		LAPIN		COHAYE		LAPIN	
	Dose mortelle	Dose minima amenant des accidents	Dose mortelle	Dose minima amenant des accidents	Dose mortelle	Dose minima amenant des accidents	Dose mortelle	Dose minima amenant des accidents
Urée.....		0 gr 25		0 gr 75		Dépasse 1/2 ^{cms}		Dépasse 3/4 ^{cms}
Uraté de soude.....		rien à 0,01		rien à 0,05		—		—
Lécine.....		0,0003		0,024		—		—
Xanthine.....		0,0002		rien au mgr		—		—
Matières extractives.....		0,001		—		—		—
Tyrosine.....		rien au mgr		—		—		—
Créatine.....		0,0005		0,005		—		—
Taurine.....		0,0001		0,004		—		—
Sels de soude.....		0,007	0,070	0,094		—		—
Sulfate de soude.....		0,012		0,035		—		—
Phosphate de soude.....		0,05		rien à 0,10		—		—
Chlorure de chaux.....		rien à 0,004		rien à 0,10		—		—
Sels de Chlorure de magnésie.....		0,0005		rien à 0,008		—		—
Sulfate de magnésie.....		0,0005		0,01		—		—
Carbonate d'ammoniac.....		0,0001	0,02	0,01		1/3 de ^{cms} en supposant toute l'ammoniaque évaluée en carbonate.		—
Sels ammoniac.....		0,01	0,02	0,003	1/4 ^{cms}	—	1/2 ^{cms}	1/4 ^{cms} en supposant toute la potasse évaluée en sulfate.
Sulfophénate.....		0,01	0,03	0,03		—		Supr ^e à 3/4 ^{cms} en supposant toute la potasse évaluée en phosphate.
Lactate.....		0,01	0,002	0,001		1/10 ^{cms}		1/2 ^{cms} en supposant toute la potasse évaluée en chlorure.
Sulfate de potasse.....		0,0001		rien à 0,008		supérieure à 1/2 ^{cms}		Supérieure à 3/4 ^{cms}
Phosphate de potasse.....		rien à 0,004	0,02	0,005		1/20 ^{cms}		Supérieure à 3/4 ^{cms}
Chlorure de potassium.....		0,0005		rien à 0,0045		supérieure à 1/2 ^{cms}		—
Phosphorique.....		rien à 0,003	0,007	0,001		—		—
Oxalique.....		0,0006	0,15	0,010		—		—
Lactique.....		0,0005				—		—

NOTE: n'avons pas recherché la dose mortelle de certaines de ces substances, car elle est très supérieure à celle contenue dans un volume toxique d'urine.

En somme, le sulfate de potasse d'abord, chez le lapin et le cobaye, le carbamate d'ammoniaque seulement chez le cobaye, sont susceptibles à eux seuls d'expliquer la mort par injection intracérébrale d'urines, pourvu que l'on évalue en sulfate la dose quotidienne totale de potasse éliminée, et en carbonate la dose d'ammoniaque. Comme cette hypothèse ne correspond pas à la réalité des faits, il s'ensuit que l'on doit attribuer à ces sels, non pas la totalité de la toxicité urinaire, mais une large part variable avec les états physiologiques ou pathologiques qui peuvent augmenter ou diminuer leur élimination.

Les poisons de l'urine sont donc multiples car en dehors des composants connus, beaucoup de principes toxiques ne sont encore que soupçonnés, d'autres sont inconnus. Les recherches de M. Bouchard démontrent que l'urine renferme sept substances toxiques :

1° Une substance diurétique — l'urée ;

2° Une substance narcotique, organique, que le charbon ne retient pas et que l'alcool dissout ;

3° Une substance convulsivante de nature minérale, la potasse, qui est un poison cardiaque.

4° Une substance sialogène qui se trouve en trop petite quantité pour produire ses effets quand on injecte l'urine en nature, mais qui agit quand on emploie des extraits alcooliques ; c'est une substance organique que le charbon ne retient pas et que l'alcool dissout.

(En injection intracérébrale chez le lapin, les sels d'ammoniaque ont cette propriété.)

5° Une substance convulsivante de nature organique que le charbon retient et qui est insoluble dans l'alcool ;

6° Une substance myotique qui se comporte comme la précédente. On pourrait penser, d'après les expériences de MM. Mair et Bosc, que les deux dernières substances ne sont autres que les matières colorantes. Mais M^{me} Eliacheff a montré que le poison myotique ne traverse pas la membrane du dialyseur, contraire-

ment aux pigments, et M. Marette a signalé sa résistance à une température de 80° et sa disparition à l'ébullition.

7° Une substance hypothermisante de nature organique, que le charbon fixe, que l'alcool précipite et qui, d'après M. Roger ne traverse pas le dialyseur.

Ce dernier auteur a, en outre, décrit une substance hypothermisante soluble dans l'alcool et qui traverse la membrane du dialyseur ; il a montré de plus que les substances dialysables sont peu toxiques, tandis que celles qui ne traversent pas le parchemin sont en injection intraveineuse beaucoup plus toxiques que l'urine en totalité ; les premières sont donc antagonistes des secondes, car si l'on réunit les substances que la dialyse a séparées, le mélange redevient aussi peu actif que l'urine totale. Il est vrai que l'on est en droit de se demander si ces substances non dialysables n'ont pas un pouvoir coagulant plus intense que l'urine en nature, par suite de l'absence des sels de soude anticoagulants et dialysés.

Peut-on incriminer les alcaloïdes dont M. Pouchet, en 1880, a signalé la présence dans les urines et le degré de toxicité ? D'après M. Bouchard, ces substances sont en trop faible quantité dans les urines pour prendre rang parmi les facteurs de toxicité.

Enfin, Griffiths a extrait de quelques urines pathologiques des ptomaïnes spécifiques qui doivent avoir un rôle toxique ; c'est ainsi qu'il a isolé la rubéoline, la scarlatinine, la typhotoxine, l'érysipéline et qu'il a trouvé de semblables substances dans les urines de malades atteints d'épilepsie, de pneumonie, de coqueluche, d'oreillons, de diphtérie, d'anthrax, de fièvre puerpérale, etc.... Disons, toutefois, que ces recherches, au dire du professeur Gautier ne peuvent être considérées comme entièrement satisfaisantes et définitives. D'autre part, Roger et Gaume insistent sur la nocivité des toxines dans les urines de pneumoniques. Bouchard a reproduit les signes du choléra et de la maladie pyocyanique chez des animaux en leur inoculant des urines de malades atteints de ces affections. Enfin, Roux et Yersin ont produit par l'injection d'urine de diphtérique, soit un état réfractaire, soit une paralysie analogue à celle de l'homme.

Dans l'état de nos connaissances sur la question de la toxicité urinaire, on peut classer les poisons de l'urine en trois groupes principaux :

1° Principes salins, parmi lesquels les sels de potasse (surtout le sulfate) et les sels d'ammoniaque (surtout le carbamate) ;

2° Principes extractifs organiques cristallisables ou dialysables, comprenant les matières colorantes et diverses autres substances ;

3° Principes extractifs non cristallisables et difficilement dialysables, qui seraient de beaucoup les plus dangereux, mais aussi les moins connus.

La méthode des inoculations intracérébrales nous a surtout décelé des poisons minéraux ; il serait intéressant de l'appliquer à la recherche de la toxicité des autres substances.

La rétention complète ou incomplète des poisons urinaires dans l'organisme produit une auto-intoxication, l'urémie ; mais la pathogénie de l'urémie, vu la multiplicité des poisons urinaires, a donné lieu à bien des théories.

Il est facile, vu l'innocuité de l'urée, en injection intraveineuse comme en inoculation intracérébrale, d'éliminer la théorie de Wilson.

Frerichs et Treitz ont incriminé les sels d'ammoniaque, voisins de l'urée. Nous avons signalé la toxicité intracérébrale du carbamate d'ammoniaque, et nous croyons que cet élément a sa part parmi les facteurs d'intoxication.

Scherer, Schottin, Oppler, Hoppe-Seyler, Ferls, Chalvet, attribuent aux matières extractives un rôle important (créatinémie de Jaccoud) ; Feltz et Ritter ont montré leur innocuité ; elles ne modifient pas la marche des accidents urémiques quand on les injecte après ligature des uretères. Dans nos expériences, elles se sont montrées absolument sans action sur la cellule cérébrale.

Nous passons sous silence la théorie de Thudicum, qui incrimine les matières colorantes ; elles sont peu toxiques ; si, en effet, les urines décolorées ont perdu de leur toxicité, tous les auteurs sont

d'accord pour dire que le noir animal ou le précipité de plomb ont retenu des substances minérales et d'autres plus ou moins connues.

Les sels de soude, de chaux et de magnésie ne peuvent jouer un rôle important dans l'intoxication ; en effet, l'urine contient très peu de magnésie et, d'autre part, la toxicité des sels de soude et de chaux est trop faible pour que leur rétention entraîne des accidents.

Il n'en est pas de même des sels de potasse. Feltz et Ritter, dans leurs recherches sur l'urémie expérimentale, admettent que « les « véritables agents d'intoxication sont presque toujours les sels « potassiques qui s'accumulent dans le sang. » Mais les expériences de M. Bouchard ont établi que les sels de potasse ne pouvaient expliquer que 47 p. 100 de la toxicité des urines.

Les résultats que nous avons obtenus par la méthode des injections intracérébrales nous permettent d'attribuer un rôle plus important au sulfate de potasse.

En somme, beaucoup de théories contradictoires dont il ne faut pas s'étonner ; l'urémie est, en effet, l'aboutissant des lésions rénales les plus diverses, et suivant la nature ou le siège des altérations, certains principes peuvent être plus ou moins bien éliminés que d'autres. La théorie de la pluralité des poisons, développée par M. Bouchard, nous explique la variabilité des manifestations cliniques.

Un fait qui ressort de nos expériences est le suivant : la rétention des poisons de l'urine dans l'organisme des urémiques n'est pas décelable par l'injection intracérébrale de leur sérum ; *les sérums urémiques sont dénués de toxicité ; ceux de malades atteintes d'éclampsie, affection qu'on rattache à l'urémie, ne sont pas plus toxiques que des sérums normaux.* Parmi les sérums d'artérioscléreux, brightiques, deux d'entre eux se sont montrés très convulsivants pour le cobaye, alors que l'urine de ces malades était au contraire très peu toxique. Et cependant ces sérums étaient sans action sur le cerveau du lapin et perdaient après une heure d'exposition à 50° leurs propriétés convulsivantes

pour le cerveau du cobaye, c'est-à-dire qu'ils ne contenaient pas les poisons urinaires décelables par la méthode des injections intracérébrales. Si donc les poisons urinaires sont retenus dans les tissus, ils ne sont pas contenus dans le sérum, comme on l'a prétendu.

D'autre part, la symptomatologie de l'urémie nous indique que c'est surtout une intoxication localisée au système nerveux, mais l'expérimentation nous a montré que deux animaux d'espèce très voisine, le lapin et le cobaye, possèdent des cellules cérébrales qui réagissent différemment aux poisons des humeurs ; à plus forte raison le cerveau de l'homme doit-il présenter des réactions particulières que nous ignorons totalement ; la pathogénie de l'urémie est donc très complexe ; cette intoxication relève de processus pathologiques multiples, et à côté de la nature des poisons, il faut réserver une large part au mode de réaction des tissus qu'ils imprègnent ; ces réactions cellulaires varient avec les espèces, elles doivent aussi varier avec les individus.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° La méthode des injections intraveineuses, préconisée par M. Bouchard et ses élèves, a permis de démontrer la toxicité des urines et du sérum du sang. Il faut cependant noter qu'à la toxicité du liquide injecté s'ajoutent des phénomènes mécaniques, nocifs qui modifient les résultats des expériences.

Quand on injecte du sérum sanguin, les coagulations intracardiales sont impossibles à éviter, car le sérum contient un ferment coagulant. L'injection d'urines donne, quoique d'une façon moins constante, les mêmes causes d'erreurs. Les recherches récentes sur l'isotonie faisaient prévoir qu'il existait une osmonocivité indépendante de la toxicité vraie et due à la différence de concentration moléculaire existant entre le liquide injecté et le sang de l'animal expérimenté. Nos expériences sur l'injection intraveineuse d'urines isotoniques au sérum de lapin, congelant comme lui à $-0^{\circ},59$, ne nous ont pas donné un abaissement constant de toxicité. Du reste ces urines isotoniques altèrent encore les globules du sang et de plus elles ne préservent pas l'animal des coagulations intracardiales et des foyers d'apoplexie pulmonaire.

Il y a donc une nocivité urocoagulante que nous avons cherché à déterminer.

2° En effet en ajoutant à des urines une faible quantité de NaCl, sel anticoagulant (ce qui pourtant abaisse encore le point de congélation de l'urine) nous avons toujours évité les accidents mécaniques, et pu mesurer la toxicité réelle d'urines, normales et pathologiques. Cette toxicité est toujours très inférieure à celle obtenue par l'injection intraveineuse des mêmes urines expérimentées sans modification.

La nocivité urocoagulante d'une urine est donc un élément important à connaître et qu'il est indispensable de fixer pour avoir sa toxicité réelle.

3° Les poisons des humeurs, sérum et urine, agissent surtout sur le système nerveux, mais l'injection intraveineuse permet leur diffusion au sein des tissus où ils se fixent et se transforment. Ce n'est que secondairement qu'ils vont impressionner les cellules nerveuses centrales; ils y arrivent donc plus ou moins modifiés, et en quantité inférieure à celle employée pour l'injection.

Roux et Borrel ont donné la preuve expérimentale de ce fait pour les toxines et les alcaloïdes. Ces poisons inoculés directement dans le cerveau agissent à dose beaucoup plus faible que s'ils sont injectés dans le tissu cellulaire ou le courant sanguin; de plus, leurs effets sont souvent fort différents.

On voit quels services peut rendre cette méthode dans l'étude des poisons du système nerveux.

4° La méthode des injections intracérébrales appliquée à la recherche de la toxicité des humeurs nous permet d'arriver aux conclusions suivantes :

a) Le sérum humain renferme un poison convulsivant dont l'existence peut être révélée par l'inoculation dans le cerveau du cobaye et non par l'inoculation dans le cerveau du lapin, même au cas où le sérum est très toxique pour le premier animal. Les cellules nerveuses centrales ne sont donc pas univoques dans leurs réactions physiologiques, puisque chez des animaux d'espèces voisines, tels que le lapin et le cobaye, elles réagissent tout à fait différemment sous l'influence d'un même poison de l'organisme; il est donc permis de supposer combien seront dissemblables les réactions de la cellule cérébrale de l'homme.

b) L'urine est convulsivante pour le cerveau du cobaye et pour celui du lapin. Contrairement à ce qui se produit par la méthode des injections intraveineuses, l'urine inoculée dans le cerveau du lapin est plus toxique que le sérum. Nos expériences montrent, en effet, que chez cet animal, l'inoculation intracérébrale de $1/2 \text{ cm}^3$

de sérum reste sans effets, tandis que l'inoculation de $1/2 \text{ cm}^3$ d'urine provoque presque toujours des phénomènes d'excitation ou des crises convulsives.

c) Cette différence entre les effets physiologiques des poisons urinaires et du sérum correspond à des propriétés chimiques distinctes. Tandis que la toxicité du sérum disparaît après exposition d'une heure à 50 degrés, la toxicité de l'urine s'atténue peu ou ne varie pas après une heure de séjour à 100 degrés. Tandis que la toxicité du sérum s'atténue du 5^e au 8^e jour après la prise de sang, la toxicité des urines ne varie pas avec le temps. Les poisons du sérum humain possèdent donc quelques propriétés spéciales aux ferments, et ils ne traversent pas le filtre rénal, car les poisons de l'urine révélables par l'injection intracérébrale présentent les caractères des poisons minéraux.

d) La méthode de Roux-Borrel, appliquée à l'étude des composants de l'urine, nous a montré qu'ils agissent à dose beaucoup plus faible en inoculation intracérébrale qu'en injection intra-veineuse, leurs effets sont des plus différents. Le sulfate de potasse, puis le carbamate d'ammoniaque et le chlorure de potassium sont les trois éléments qui paraissent les plus toxiques pour la cellule cérébrale du cobaye et du lapin.

e) Les auteurs ont signalé par injection intra-veineuse l'hypertoxicité du sérum dans l'éclampsie, affection décrite comme une forme d'urémie. Cette hypertoxicité aurait dû être d'autant plus manifeste en portant ces sérums directement au contact des cellules cérébrales. Or, dans nos expériences, le sérum de deux malades atteintes de forme grave d'éclampsie ne s'est pas montré plus toxique que le sérum normal.

Il en a été de même pour plusieurs sérums recueillis chez des malades atteints d'urémie convulsive ou comateuse. Deux artérioscléreux brightiques avec signes de petite urémie nous ont cependant fourni une urine très peu toxique pour le cerveau du cobaye et un sérum très convulsivant pour cet animal. Ces sérums ne contenaient cependant pas les poisons de l'urine décelables par l'injec-

tion intracérébrale, car ils étaient inoffensifs pour le lapin à la dose de $1/2 \text{ cm}^3$ et de plus, leurs propriétés toxiques disparaissaient après un séjour d'une heure à 50° .

La pathogénie de l'urémie et de l'éclampsie est donc fort complexe. Après avoir incriminé l'intoxication par l'urée, les matières colorantes, etc., la théorie actuellement admise et la plus accréditée, est celle de la rétention dans l'organisme de la totalité des poisons urinaires. Il était logique de rechercher la présence de ces poisons dans le sérum. Or le sérum des urémiques comme celui des éclamptiques est inoffensif pour la cellule cérébrale du lapin, et sa toxicité intracérébrale pour le cobaye, disparaît après un séjour d'une heure à 50° . Nous sommes donc en droit de conclure qu'il ne contient pas de poisons urinaires, poisons surtout minéraux, toxiques pour le cerveau du lapin et dont la toxicité ne s'atténue ni par la chaleur ni par le temps.

Il n'en reste pas moins vrai que les phénomènes urémiques correspondent à des réactions de la cellule cérébrale vis-à-vis des poisons non éliminés par le rein. En montrant que le sérum ne leur sert pas de véhicule, nous n'avons fait qu'apporter à la question un nouvel appoint. Sont-ils retenus par les éléments figurés du sang? Subissent-ils dans l'organisme certaines modifications? Leur accumulation suffit-elle à expliquer les formes multiples de l'urémie? Ce sont là différents points que de nouveaux modes d'expérimentation et une observation approfondie du malade permettront d'élucider.

BIBLIOGRAPHIE

- Bosc et Vedel.** — Recherches sur l'action toxique de l'eau distillée en injection intraveineuse (degrés et caractères de sa toxicité immédiate et éloignée). *C. R. de la Soc. de Biol.*, juin 1896.
- Bousquet.** — *Recherches cryoscopiques sur le sérum sanguin*. Th. Paris, 1899.
- Baylac.** — *Bull. de la Soc. de méd. de Toulouse*, juin 1896, mai 1897 et *C. R. de la Soc. de Biol.*, nov. 1897.
- Bellavi.** — Tox. urin. dans les mal. du foie. *Archiv. Ital. de Biol.*, décembre 1895.
- Bouchard.** — *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887.
- Bocci.** — Giftigkeit des Menschlichen Harn. *Centralblatt für die med. Wiss.*, 1882.
- Chiarrutini.** — Recherche sulle ptomaine nelle nevrosi accessuali. *La Riforma medica*, 1893, t. II.
- Charrin et Mavrojannis.** — Toxicité de la sueur normale et pathologique. *C. R. Soc. de Biol.*, juin 1898.
- Charrin.** — *Poisons des tissus.* — *Poisons de l'urine*.
- Charrin et Roger.** — Toxicité urinaire chez divers animaux. *C. R. Soc. de Biol.*, décembre 1886 et mars 1887.
- Castellino.** — Toxicité du sérum sanguin, des transsudats, des exsudats et de l'urine humaine. *Extrait de Morgagni*, XXXVIII, Milano, 1895.
- Cuffer.** — *Altérations du sang dans l'urémie et pathogénie des accidents urémiques*. Th. Paris, 1877.⁴
- Chalvat.** — Altérations des humeurs. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1867.
- Carrion et Hallion.** — Influence des injections intravasculaires de chlorure de sodium sur la constitution moléculaire de l'urine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1896.
- Ducamp.** — Recherches sur la toxicité urinaire chez les cardiaques. *Montpelier médical*, n° 7, oct. 1891.
- Dupard.** — *Contribution à l'étude de certains principes toxiques des urines*. Thèse Lyon, 1883.
- Dastre.** — A propos de la vitesse toxique des injections. *C. R. Soc. Biol.*, oct. 1893.
- M^{me} Eliacheff.** — *C. R. Soc. Biol.* 1891.
- Frerichs.** — *Die Bright's Nierenkrankheiten*. Brannchwig, 1851.
- Feltz et Ritter.** — *Urémie expérimentale*, 1880-81.
— *Revue médicale de l'Est*.

- Feltz et Ritter.** — *C. R. de l'Institut*, 15 août 1880.
- Guinard.** — A propos de la technique expérimentale relative à la détermination du degré de toxicité des urines. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1893.
- Guinard et Dumarest.** — Détermination physiologique et clinique de la toxicité du sérum sanguin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, mai 1897.
- Guilhon.** — *Propriétés coagulantes et toxiques de quelques urines normales et pathologiques*. Th. Bordeaux, 1895-1896.
- Gaudier et Stilt.** — *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1894.
- Gouget.** — *Influence des maladies du foie sur l'état des reins*. Th. Paris, 1895.
- Gallois.** — *Essai physiologique sur l'urée et les urates*, 1857.
- Gigot-Suard.** — *Herpétisme, pathogénie, manifestations et traitement*, 1870.
- Gréhant.** — Excrétion d'urée par le rein. *Revue scient.*, 1878.
- Guyon.** — *Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires*, t. II.
- Griffiths.** — *Acad. des Sc.*, 9 nov. 1891.
- Hammond.** — *North American med. chir. Rev.*, 1858.
- Hayem.** — De la prétendue toxicité du sang. Action coagulatrice des injections de sérum. Effets du chauffage à 56 et 59° sur cette propriété. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1893.
- Hamburger.** — Die isotonische Coefficienten und die rothen Blutkoerpørchen. *Zeitsch. f. physik. Chemie*, VI.
- Hallion.** — Des injections intraveineuses d'eau de mer comparées aux injections de sérum artificiel. *C. R. de la Soc. de Biol.*, décembre 1897.
- Joffroy et Servaux.** — *Arch. de méd. expérimentale et d'anat. path.*, 1895.
- Koranyi.** — Ueber den Zusammenhang zwischen der Concentration und der Zusammenhangstzung des Blutes. *Ungar Arch. f. med.*, III.
- Leclainche et Rémond.** — Toxicité du sang et de ses éléments. *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1893.
- Lépine et Guérin.** — Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans les urines et dans certains liquides pathologiques. *Lyon médical*, oct. 1884.
- Massion.** — *De la toxicité du sérum*. Th. Bordeaux, 1893-94.
- Meyer.** — Toxicité des urines et de l'extrait splénique dans le cancer. *Zeitsch. f. klin. Med.*, XXXIII, 1898.
- Marfori.** — Des quantités d'ammoniaque que l'organisme peut transformer en urée. *Arch. f. exp. Pathol.*, 1893, Bd XXXII, Heft 1.
- Maurel.** — Action de l'eau distillée sur les éléments figurés du sang de lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.* nov. 1896.
- Action de l'eau distillé injectée au lapin par la voie intraveineuse ou la voie hypodermique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, nov. 1896.
 - Action de l'eau distillée sur le sang humain. Conclusions générales sur l'action de l'eau distillée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, nov. 1896.
 - Action du NaCl sur le sang de l'homme. *C. R. de la Soc. de Biol.* fév. 1897.
 - Action du NaCl sur le sang de lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.* janvier 1897.

Mayet. — De quelques points relatifs aux injections intraveineuses. *C. R. de la Soc. de Biol.* octobre 1896.

Mairet et Bosc. — Causes de la toxicité de l'urine normale. *C. R. Soc. Biol.*, janv. et fév. 1891.

— Toxicité du sérum de l'homme sain. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1894.

Maret et Vires. — Toxicité du sérum sanguin des épileptiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, juin 1893.

Marette. — *Recherches sur les variations physiologiques de la toxicité urinaire.* Th. Paris, 1894.

Macrycostas. — *Toxicité urinaire des nouveau-nés.* Th. Paris, 1897.

Muron. — *Pathogénie de l'infiltration d'urine.* Th. Paris, 1872.

Malassez. — Sur l'altérabilité des globules rouges. *C. R. Soc. de Biol.*, 1897.

— A propos de l'action des solutions salines sur les globules rouges. *C. R. Soc. de Biol.*, 1897.

Picard. — Sur les phénomènes que déterminent les injections d'urine chez les grenouilles. *Gaz. hôp.*, 1873.

Pagano. — Action toxique de la lymphe et du sang. *Arch. ital. de Biol.*, XX, 1893.

Pouchet. — *Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine.* Th. Paris, 1880.

Quinton. — Injections intraveineuses d'eau de mer substituée aux injections de sérum artificiel. *C. R. Soc. Biol.*, oct. et nov. 1897.

Quinquaud. — Injections intraveineuses d'urée à dose toxique. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1885.

Raoult. — *Sur les progrès de la cryoscopie.* — Congr. de l'Assoc. franç. pour l'avancement des Sciences, Grenoble, 1889.

Roux et Borrel. — Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, n° 4, 1898.

Richardson. — *Clinical essays. Asclepiad*, 1862.

Rummo et Bordonì. — Toxicité du sérum de l'homme et des animaux à l'état normal et dans les maladies infectieuses. *Riforma med.*, oct. et nov. 1889 et *Med. Woch.*, mai 1891.

Robin. — *Leçons sur les humeurs.*

Roger. — Technique des injections intraveineuses. *Presse Méd.*, 13 janv. 1893. — *C. R. Soc. Biol.*, juin 1893 et juin. 1894.

— Les intoxications. *Traité de pathologie, gen.*, t. I.

— *Action du foie sur les poisons.* Th. Paris 1887.

Roger et Gaume. — Toxicité des urines dans la pneumonie. *Rev. de méd.*, avril-mai 1889.

Schiffer. — Ueber eine toxische substances im Harns. *Deut. med. Wochensch.*, 1883.

Surmont. — Tox. urin. dans les mal. du foie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, janv. 1893.

- Tarnier et Chambrelent.** — Tox. du sérum des éclamptiques. *C. R. de la Soc. de Biol.* juillet 1892.
- Tissier et Roque.** — Nouvelles recherches sur la toxicité des urines albumineuses. *C. R. Acad. des Sc.*, 23 juill. 1888.
- Treitz.** — *Vrayer Vierteljahrsschrift*, 1860.
- Voisin.** — Recherches sur la toxicité urinaire chez les épileptiques. *Arch. de Neurologie*, 1892 et 1893.
- Vauquelin et Ségalas.** — *Journal de Magendie*, 1822, t. II.
— *Acad. des Sc.*, 1822.
- Van-t-Hoff.** — *Zeitch. f. physik. Chemie*, 1887.
— La pression osmotique au point de vue physiologique, physique et chimique. *Revue gén. des Sciences*, 30 déc. 1893.
- Winter.** — Concentration moléculaire des liquides de l'organisme. *Arch. de physiol.*, 1896.
- Wilson.** — *London Gazette medical*, 1833.
- Widal, Sicard et Lesné.** — Toxicité de quelques humeurs de l'organisme inoculées dans la substance cérébrale. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1893.
-

Vu : Le Doyen,

BROUARDEL

Vu par le Président de thèse,

HUTINEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

